医薬品リスク管理計画（RMP）策定の手引き
-暫定版（平成 26 年 8 月改訂版）-

注意：
１．無断複写・転載禁止
２．本手引きは製薬協医薬品評価委員会の責任で作成した暫定版です。今後の通知等により内容が変更されることが想定されますので、その旨ご理解のうえご利用ください。

平成 26 年 8 月作成

編集　日本製薬工業協会
医薬品評価委員会
ＰＭＳ部会　タスクフォース１
臨床評価部会　継続課題対応チーム４

I.　はじめに **1**

II.　用語の定義 **3**

III.　リスクマネジメントの概念（開発から承認後まで） **4**

III.1　リスクマネジメントの概念 4

III.2　J-RMP の導入による医薬品業界の変化 6

III.3　開発段階のリスクマネジメントの概念 8

IV.　J-RMP 作成・改訂・実施の体制 **11**

IV.1　開発段階の評価体制 11

IV.1.1　治験安全性情報の評価体制 11

IV.1.2　申請時 J-RMP 案の作成体制 12

IV.2　承認後の社内体制・手順における留意事項 15

IV.2.1　承認後の安全性情報の評価体制 15

IV.2.2　医薬品リスク管理計画手順書の整備 15

IV.2.3　医薬品リスク管理計画を策定・運用するための社内体制 16

V.　医薬品リスク管理計画策定の留意点 **17**

V.1　安全性検討事項の特定 17

V.1.1　重要な特定されたリスク 17

V.1.2　重要な潜在的リスク 18

V.1.3　重要な不足情報 19

V.2　開発段階の安全性プロファイルに基づく J-RMP 案 20

V.2.1　重要なリスクの特定 21

V.2.2　開発段階の安全性プロファイル検討時の留意点 22

V.3　開発段階の安全性情報に関する考慮点 28

V.3.1　収集について 28

V.3.2　評価について 30

V.3.3　情報の共有 34

V.4　医薬品安全性監視計画の策定に関する考慮点 36

V.4.1　リスクに基づく追加の医薬品安全性監視計画活動として製造販売後調査･試験等を策定する場合までの流れ 36

V.5　リスク最小化計画の策定に関する考慮点 42

VI. 承認後の J-RMP の評価 43
VI.1 製造販売後の安全性情報の評価の対象となる情報........ 43
VI.2 安全性情報の評価のタイミング 43
VI.2.1 定期的な安全性情報の評価........ 43
VI.2.2 随時の安全性情報の評価........ 43
VI.3 安全性検討事項の見直し 43
VI.4 医薬品安全性監視活動の結果、リスク最小化活動の評価の留意事項........ 44
VI.5 評価結果の記録の作成と保管 45
VI.6 ベネフィット・リスクバランス評価 46
VII. J-RMP の記載要領、記載例 47
VII.1 適用範囲........ 47
VII.2 記載にあたっての全般的な留意事項 47
VII.3 本記載事例に使用した薬剤の医薬品リスク管理計画全体像........ 49
VII.4 本記載事例における医薬品安全性監視活動の検討経緯（一例） 52
VII.5 品目の概要........ 66
VII.6 変更の履歴........ 71
VII.7 医薬品リスク管理計画の概要 74
VII.7.1 安全性検討事項の特定についての留意点 75
VII.7.2 有効性に関する検討事項........ 87
VII.8 医薬品安全性監視計画の概要 93
VII.8.1 通常の医薬品安全性監視活動........ 94
VII.8.2 追加の医薬品安全性監視活動........ 94
VII.9 有効性に関する調査・試験の計画の概要 101
VII.10 リスク最小化計画の概要........ 104
VII.10.1 通常のリスク最小化活動........ 105
VII.10.2 追加のリスク最小化活動........ 105
VII.11 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧114
VII.12 医薬品リスク管理計画のための組織体制 119
VII.13 参考資料........ 122
VIII. 全般的な留意点 126

VIII.1　J-RMP の新規作成（申請時） 126
VIII.2　承認申請時の J-RMP の提出（M1.11） 127
VIII.2.1　公知申請を行う場合 127
VIII.2.2　配合剤の申請を行う場合 127
VIII.2.3　治験から製造販売後臨床試験へ移行する場合 127
VIII.3　製造販売承認時における J-RMP の提出 128
VIII.4　J-RMP の評価 129
VIII.5　J-RMP の改訂 130
VIII.6　製造販売後における新たな J-RMP の作成 135
VIII.7　J-RMP の公表 136
VIII.7.1　公表の対象 136
VIII.7.2　公表資料の内容 136
VIII.7.3　公表資料の作成 136
VIII.7.4　公表資料の提出 137
VIII.8　その他の留意点 138
VIII.8.1　承認条件の取り扱いについて 138
VIII.8.2　再審査期間終了後及び再審査対象外医薬品の評価報告について 138
IX.　付録 139
IX.1　関連通知 139
IX.2　参考資料 140
IX.3　シグナル検出の留意事項（CIOMSⅧ及び EU GUIDELINE MODULE Ⅸを引用） 140
IX.3.1　シグナル検出 141
IX.3.2　シグナル妥当性確認 143
IX.3.3　シグナル分析と優先順位づけ 145
IX.3.4　シグナルの評価 147
IX.3.5　必要に応じ対応につながる意思決定 148

I. はじめに

医薬品の安全性の確保を図るためには、開発の段階から製造販売後に至るまで常に治験薬・医薬品のリスクを適正に管理する方策を検討することが重要です。特に新医薬品の製造販売後早期における医薬品安全性監視活動については、その計画の立案を支援することを意図して、平成 17(2005)年 9 月に「医薬品安全性監視の計画について」として ICH E2E ガイドラインが示されました。しかしながら、この通知では製造販売後調査等基本計画書の案が承認申請時に作成されている場合は CTD module 1.11 として添付することとされており、強制力のあるものではありませんでした。このため、ICH E2E ガイドラインの実装は必ずしも十分なものとは言えなかったと思われます。その後、「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」の最終提言において、欧米の制度を参考に ICH E2E ガイドラインにリスク最小化計画を加えたリスク管理制度を適切に実施すべきであるとの提言が出され、続いて厚生科学審議会医薬品等制度改正部会で法整備についての検討が行われました。

これらの提言や検討を踏まえて平成 24(2012)年 4 月に医薬品リスク管理計画書（J-RMP）を作成するための指針及び様式が「医薬品リスク管理計画指針について」、「医薬品リスク管理計画の策定について」として厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長の連名通知にて発出されました。新医薬品及びバイオ後続品については平成 25(2013)年 4 月 1 日以降製造販売承認申請する品目から適用されます。

RMP 指針の導入により、ICH E2E ガイドラインの本格的な実装、医薬品の特徴に応じた包括的、体系的な医薬品安全性監視・リスク最小化の可視化及び適時適切な評価・見直しの実施ができることが期待されます。

医薬品リスク管理計画は、ベネフィットとリスクを評価し、これに基づいて必要な安全対策を実施することで、製造販売後の安全性の確保を図ることを目的としています。そのための手段として製造販売後安全対策の中核となる従来の再審査制度、再評価制度、医薬品等副作用・感染症報告制度の枠組みが運用されるものです。J-RMP 作成の指定には薬事法等の改正による承認条件の制度を用いることが予定されています。また、再審査期間中においては医薬品リスク管理計画導入に伴い、安全性定期報告制度の報告様式等が改められ、医薬品リスク管理計画実施状況の報告が既に実装化されています。

医薬品リスク管理計画の実装にあたっては、開発段階から当該治験薬の安全性プロファイルを検討し、申請段階における J-RMP 作成を念頭に置いた開発が重要であることから、医薬品評価委員会 PMS 部会と臨床評価部会が共同で本手引き（暫定版）を作成し、平成 24(2012)年 10 月に初版を発行しました。今回、その後各社の経験を踏まえ、暫定版を更新しましたので、承認申請資料の一部として添付する J-RMP（案）の作成やその後の改訂にご活用頂ければ幸いです。

医薬品医療機器情報提供ホームページでは、J-RMP の記載事例や各社の J-RMP が公開され始めていますが、J-RMP はまだ生まれて日が浅く、世界的に見ればまだ完成したものとは言えません。現状の J-RMP をベスト・プラクティスと捉えるのではなく、批判的な視点からより良い医薬品リスク管理計画を作っていくというマインドセットを持つ必要があると考えています。本手引きは、

このような方向へ向かうための手引きを目指し、現時点で考えられることをまとめていますが、本手引きもまた完成されたものではない「暫定版」です。今後の経験の蓄積、環境変化に応じて随時改訂の検討を行って参りますので、ご意見等頂ければ幸いです。

なお、本手引きに記載したものは J-RMP 作成における考え方や表記方法の例示であり、実際には適応症、使用患者群等を含む医薬品の特徴に応じて特定される安全性検討事項に基づいて作成されるべきものであることにご留意ください。

平成 26 年 8 月

医薬品評価委員会ＰＭＳ部会
部会長　浅田和広
臨床評価部会
部会長　中島唯善

II. 用語の定義

用語	定義
医薬品リスク管理計画（リスクマネジメントプラン又はRMP）	常に医薬品の適正使用を図り、ベネフィット・リスクバランスを適正に維持するため、医薬品について安全性検討事項を特定し、これを踏まえて、医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画を策定し、また、必要に応じて有効性に関する製造販売後の調査・試験の計画を策定し、実行すること。 EU-GVP Annex I – DefinitionsにおけるRisk management systemと同義。いわゆるリスクマネジメント活動に加え、組織体制を含める場合がある。
RMP指針	平成24年4月11日付 薬食安発0411第1号・薬食審査発0411第2号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長連名通知 「医薬品リスク管理計画指針について」
J-RMP	平成24年4月26日付 薬食審査発0426第2号・薬食安発0426第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知 「医薬品リスク管理計画の策定について」に規定される医薬品リスク管理計画書」
EU-RMP	EU規制で定義されるリスクマネジメントプラン
REMS	US規制で定義されるRisk Evaluation and Mitigation Strategy（リスク評価・リスク緩和戦略）

III. リスクマネジメントの概念（開発から承認後まで）

III.1 リスクマネジメントの概念

医薬品のリスクマネジメントとは、①集積したデータを分析し、副作用等のリスク及び製品特性であるベネフィットとのバランスを評価する、②ベネフィットを担保しつつリスクを防止ないし最小化する手段を決めて実行する、③手段の有用性を評価し、ベネフィット・リスクバランスを再評価し、④リスクを防止ないし最小化する手段を再調整する一連の活動・仕組みをいう。

医薬品リスク管理計画書とは、個々の医薬品について安全性上の検討課題を特定し、使用成績調査、市販直後調査等による調査・情報収集や、医療関係者への追加の情報提供などの医薬品のリスクを低減するための取り組みを、医薬品ごとに文書化したものである。

日本では、欧米の制度を参考に、リスク管理制度の必要性が「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」で、法整備の必要性が厚生科学審議会医薬品等制度改正部会で検討された。それらの検討結果を受けて、「医薬品安全性監視の計画について」（2005 年 9 月 16 日付通知）にリスク最小化計画と併せて「医薬品リスク管理計画」とし、2012 年 4 月にはその指針並びに様式や記載要領、提出方法・時期などが通知された。

プロセスとしては以下が考えられる。

1. 承認申請資料等（承認申請前の案を含む）の情報を基に、リスク等の重要性を検討し、安全性検討事項を特定する。
2. 安全性検討事項に対応した追加の医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動の必要性、理由、具体的な方法をまとめ、必要に応じ有効性に関する調査・試験計画と併せて J-RMP（案）を作成する。
3. 承認申請資料として J-RMP（案）を当局へ提出し、承認審査過程で内容の妥当性を協議する。リスク最小化に使用する資材案及び実施計画案も同様に審議し、内容を確定する。
4. 承認後、販売開始予定時期の原則 1 カ月前までに最終化した J-RMP を当局へ提出する。
5. 販売開始後、速やかに医薬品安全性監視活動、リスク最小化活動を実施する。
6. 設定した節目となる予定時期に実施状況と結果を確認・評価するとともに、追加のリスク最小化活動の有効性の評価を行い、必要に応じて当局へ報告する。また、適宜 J-RMP を改訂し、当局へ提出する。
7. 医薬品安全性監視活動及び有効性に関する活動により収集された情報は、設定した節目となる予定時期にベネフィット・リスクバランス評価を行い、当局へ報告する。併せて新たな安全性の懸念の有無並びに新たな安全確保措置の実施の要否についても検討する。

8.　製造販売後に新たな安全性の懸念が判明し、それが重要と判断され、新たな安全性検討事項として特定された場合には J-RMP 改訂案をまとめる。提出時期や計画内容を当局へ事前相談し、最終化した J-RMP を指定された時期までに提出する。

図示すると以下のとおりである。

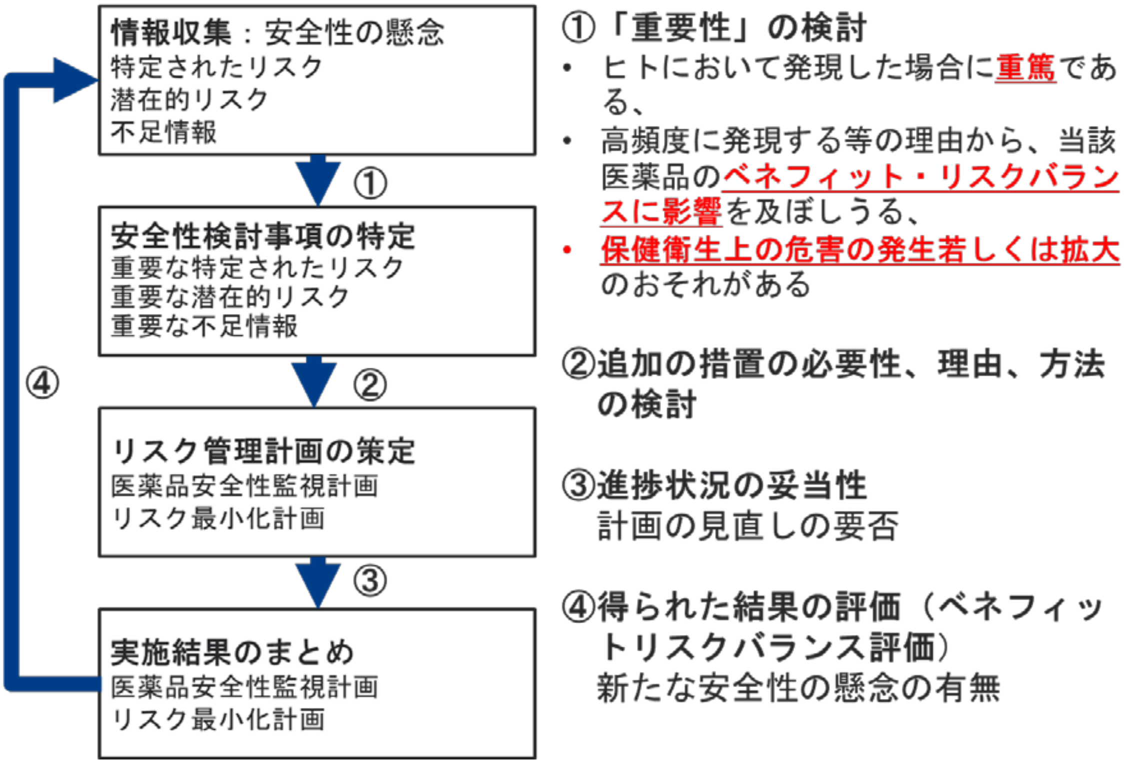

図　J-RMP 作成・改訂のプロセス

この図で明らかなように J-RMP の目的は継続的に重要なリスクを明確にしてコントロールすることであり、失敗すれば、使用に関する制限、最悪の場合、再審査を待たず市場撤退となる。したがって、J-RMP 下における再審査申請は重要ではあるがひとつのマイルストーンであり決して目的ではない点には留意が必要である。また、J-RMP の改訂については次頁のイメージである。

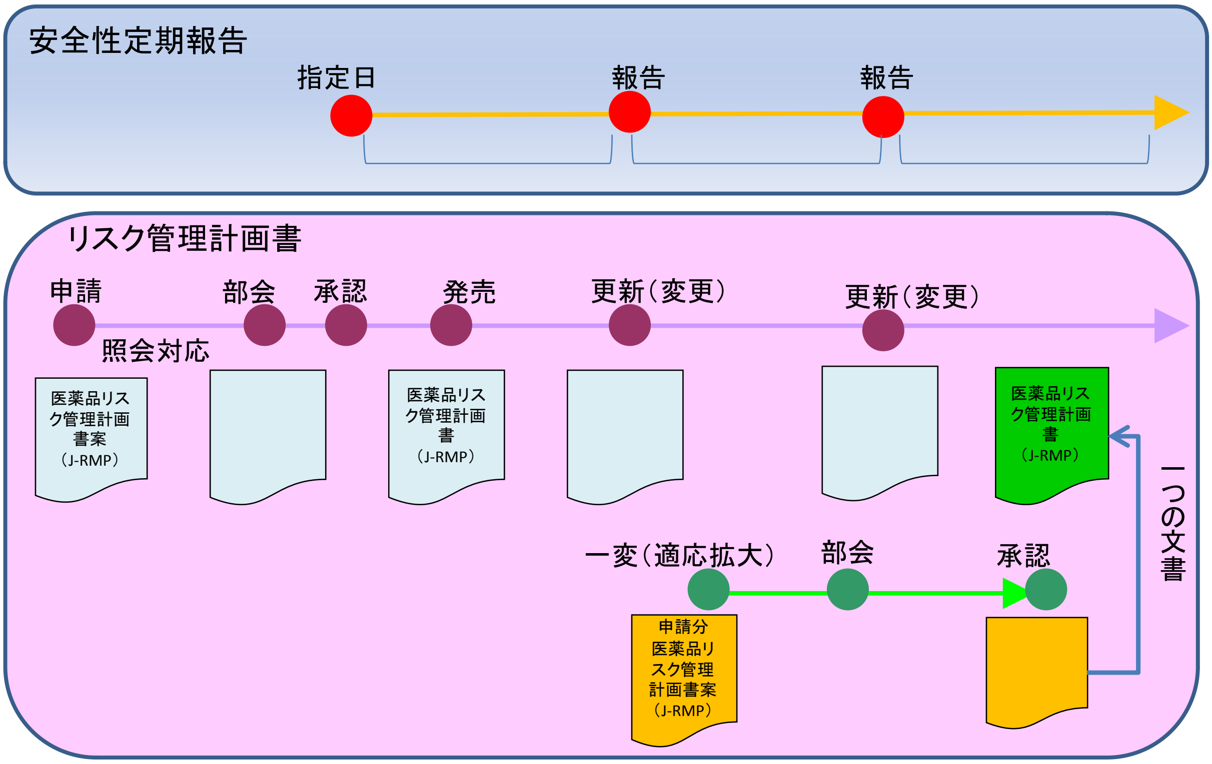

図　承認後 J-RMP の更新について

III.2 J-RMP の導入による医薬品業界の変化

導入によって、以下のように安全管理に対する実施環境が変化している。

1.　リスクマネジメント全体の文書化

リスクマネジメントの全体が、J-RMP の導入により体系化された。特にリスク最小化活動の実施計画が文書化されることの意義は大きい。また、一文書にまとめることによって、社内、当局及び医療関係者と当該医薬品のリスクマネジメントが共有される。

2.　体系的なリスクマネジメントの立案

効能・効果や用法・用量、剤型、投与経路等の違いを含め、原則として一つの有効成分で一つの J-RMP を作成することになる。得られた全情報を総合的に整理して安全性検討事項を特定するため、当該有効成分の特性に応じた医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画を包括的に立案できる。結果的に、重複した医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を抑制でき、資源（ヒューマンリソース・コスト）もより効率的かつ戦略的に活用できるようになる。

3.　承認申請前からの早期の検討

開発の初期段階から社内で当該治験薬のリスクマネジメントの検討を開始することが強く望まれる。承認申請前から当局相談を開始することで、承認申請資料も効率的に準備可能となる。また、

製造販売後の対応を承認審査過程で協議し確定できるため、早期から製造販売後調査等の準備が進められる。

4.　適時適切な評価と迅速なリスク管理の実施

J-RMP の作成時に、結果の評価並びに当局への報告予定時期を医薬品のリスク特性に応じてあらかじめ「節目」として設定しておくため、収集された情報が適時適切に評価され、迅速な安全対策の実現が可能となる。必要であれば安全性定期報告や再審査申請を待たずに、「節目」に応じた評価並びに当局への報告を実施することもあり得る。

5.　安全性情報の交換

EU-RMP や REMS が欧米等で作成されている医薬品では、これらの文書又は改訂された文書を入手した場合に、安全性検討事項を含め J-RMP の内容の整合性を検討する必要がある。なお、これらの文書と J-RMP の内容に差異が生じる場合においては、これらの相違点及び差異が生じた理由について、あらかじめまとめておくことが望ましい。該当する医薬品は、速やかに提携会社と EU-RMP や REMS の入手のための PV 契約締結や相互の情報交換等の手順の整備を急ぐ必要がある。

6.　医療関係者、患者さんとの情報共有

J-RMP の公表により、リスクマネジメントを実施する医療関係者への透明性も高まることから、リスク最小化活動又は医薬品安全性監視活動に対する医療関係者からの協力が得やすくなると考えられる。患者さんの欲しい情報も以前より入手しやすくなっており、リスクマネジメントは当局と企業と医療関係者で情報を共有化するものから、積極的に患者さんとも情報を共有化するものへシフトしている。

J-RMP の作成にあたっては、これまでの経験を活かしつつも、当局も企業も先例にこだわることなく医薬品のリスクと企業が講じる安全対策の関係が明確になる科学的な判断に基づく対応が望まれる。

今後、企業は①患者さんや医療関係者へ医薬品のリスク情報を迅速かつ十分に提供し、慎重にかつ適切に使用すること、②患者さんや医療関係者の負担や混乱の軽減を考慮すること、③患者さん自らがリスクコントロールに積極的に関与できるリスク最小化計画を提示すること、④医薬品の服薬によりリスクを伴う可能性があるとしても、薬剤の有効性を享受しうることを理解してもらう努力をすることが必要である。

III.3 開発段階のリスクマネジメントの概念

開発段階の安全性情報は、開発の進展に応じて国内外の臨床データをはじめ、非臨床データ・品質データが蓄積される。これらのデータを繰り返し評価することで徐々に治験薬の安全性プロファイル（治験薬の安全性上の特徴）が見えてくる。評価対象となる安全性関連の情報は、開発状況によっても様々である。国内外同時開発と海外承認薬剤の国内開発の場合、又は既承認成分への追加的開発（効能追加や剤型の追加など）の場合などの開発状況に応じて利用可能な情報量は大きく異なる。これらの安全性情報をできるだけ集積し、評価時点までに得られている情報に基づいてリスクを検討し、その対策を盛り込んだ開発計画や試験デザインが立案される。したがって、効率的な新薬開発には開発段階の計画的な安全性プロファイルの把握が不可欠であり、これが J-RMP へ引き継がれていく。

新薬の安全性プロファイルの評価は、特定されたリスクや潜在的なリスクと、当該新薬に期待される効果のバランス、すなわち、ベネフィット・リスクバランスに基づいている。これは、疾患の重篤性や医療上の位置付けなどの疾患領域、当該領域の類薬の状況、情報量を左右する開発状況によって異なるものとなる。開発段階の安全性を個別症例安全性報告と Aggregate Data（集積情報）に基づいて評価するときの主な考慮点を以下にまとめる。Aggregate Data（集積情報）の評価に関する詳細は後述の V.3.2.1.を参照。

1. 開発段階の安全性情報を計画的に評価し、安全性プロファイルを開発戦略に反映する。

1.1 開発の主なマイルストーンで安全性プロファイルを詳細に検討する。

- **例えば、Phase IIa のデータに基づき Proof of concept が確認された時点**
- **Pivotal study の実施前**
- **承認申請前（添付文書の使用上の注意案）**

1.2 マイルストーン以外でも治験実施中には定期的に Aggregate Data（集積情報）の評価を行う。定期的評価の実施時期は開発段階に応じて設定する。

- **各評価時点で既存の安全性プロファイルとの差異を確認する。**

2. 治験薬の安全性上の特徴を治験薬概要書に反映する。

3. 個別症例安全性報告と Aggregate Data（集積情報）は以下の観点から体系的に評価する。

- **安全性の医学専門的な観点**
- **開発計画を立案・推進する観点**

✓ Aggregate Data（集積情報）を活用して開発段階の安全性プロファイルを把握するためには、治験の実施中に発現した有害事象を受動的に収集するだけでなく、計画的な安全性情報管理が必要となる。

- ✓ 計画的な安全性情報管理では、安全性情報対応の担当者は臨床開発の担当チームと共に治験薬の安全性プロファイルを“計画的に創出する”立場で関わることになる。治験の計画立案、安全性に関する試験成績の把握など、開発への積極的な関わりが求められる。
- ✓ 治験薬の安全性プロファイルは、承認申請時に CTD module 1.8 の添付文書案としてまとめられる。これを申請時点に限らず、開発段階の主な「節目」でも検討し、臨床開発のリスクマネジメントに活用する。
- ✓ 個々の試験実施中に行う Aggregate Data（集積情報）の定期的評価では、治験責任医師へのガイダンスにまとめられた治験薬の安全性上の特徴と最新の Aggregate Data（集積情報）を比較し、安全性プロファイルに変更がないかどうかを確認する。
- ✓ 安全性プロファイルの検討には、安全性の医学専門的な観点から行う評価と、開発計画の推進の観点から行う評価の両方が求められる。このような検討体制は各社の実情に基づき、効率的な評価体制又は評価方法を検討する。
- ✓ 安全性情報を検討する立場から開発計画へ積極的に参画するためには、規制当局への安全性報告業務のみでなく、ベネフィット・リスクバランスを踏まえて開発計画を理解する必要がある。

このような開発段階の安全性評価を、医薬品リスク管理計画の視点でモデル的に以下の図に示す。開発段階では、立案・実施される試験が安全性監視活動であり、安全性プロファイルはリスク最小化活動として各試験デザインに反映され、治験に関わる全ての関与者に同意説明文書や治験薬概要書として共有される。すなわち、開発段階のリスクマネジメントプランは開発計画そのものである。

開発から製造販売後までの安全対策（今後予想）

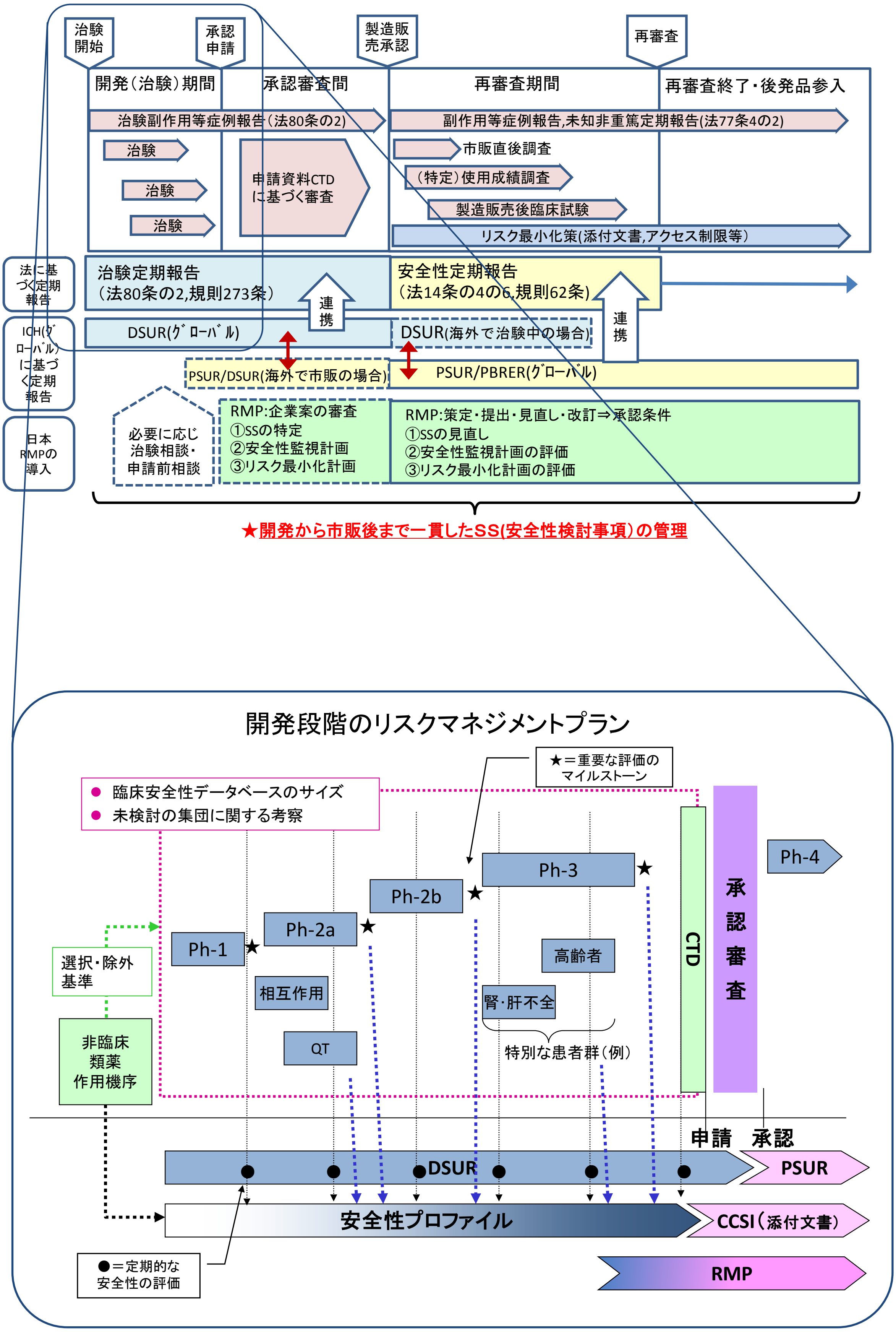

図　開発から製造販売後までの安全対策（今後予想）

IV.　J-RMP 作成・改訂・実施の体制

IV.1 開発段階の評価体制

開発段階の安全性情報の社内評価体制は、各社の実情に応じて検討される。その際の参考として、開発段階の安全性情報の視点と臨床開発の視点に関する事項と、承認申請時の J-RMP 案の作成に関する事項についてまとめる。

IV.1.1　　治験安全性情報の評価体制

1. 臨床開発計画を踏まえ、安全性の観点から医学専門的に治験の安全性情報を評価するための治験依頼者の体制・・・開発プログラムごとの部門横断的な安全性評価チーム
   - 安全性の観点からの医学専門家
   - 開発担当者（開発計画の把握）
   - 安全性情報対応の担当者（有害事象・副作用の把握等）
2. 安全性評価チームでは、個別症例を随時評価すると共に、**Aggregate Data**（集積情報）を定期的に評価する。
3. 安全性評価チームは、評価結果に基づく治験の安全性確保のための措置を提言する。
   - 治験の継続の可否、中止・中断の要否
   - 当局対応
   - 治験実施医療機関への対応
   - 治験実施計画書の改訂要否
   - 安全性プロファイルをまとめた文書（治験薬概要書など）の改訂要否
   - 同意説明文書の改訂要否

- ✓ 治験依頼者として個別症例の安全性情報と集積された安全性情報を包括的に評価するための体制が必要である。現在の枠組みを活用し、将来的に必要なメンバーを揃えた安全性評価チームとしていく。
- ✓ 安全性評価チームに医学の専門家を加える。開発品目のベネフィット・リスクを踏まえ、安全性の観点で評価する。
社内で確保が難しい場合は、外部の専門家の委嘱を検討する。
- ✓ 現行からの過渡期における安全性評価チームでは、定期的に行う評価に医学専門家の参画を図る。

- ✓ 現行の評価体制から、上記の安全性評価チームへの取り組みは各社の実情に応じて、いくつかの考え方が可能である。以下に事例を示す。
  - ➢ 既存の治験薬の個別症例を評価している組織に、安全性に関する医学の専門家を加え、さらに臨床開発の担当者を開発計画の観点から参画させる。
  - ➢ 臨床開発の担当チームに、安全性に関する医学の専門家と安全性情報対応の担当者を参画させる。
- ✓ Aggregate Data（集積情報）の評価結果に基づいて、治験関連文書及び治験実施計画書の改訂の必要性を被験者保護の観点から検討し、治験中の安全性確保を図る。
- ✓ Aggregate Data（集積情報）評価の結果、治験薬の安全性プロファイルに変更が生じた場合は、治験関連文書（治験薬概要書、同意説明文書）の改訂、治験実施計画書の改訂（選択・除外基準、休薬・中止基準、検査スケジュール等）についても検討を行い、適切な安全性確保のための措置を講じることを提案する。なお、DSUR（年次報告）には、その単位期間中の Aggregate Data（集積情報）の評価結果、講じられた措置などをまとめて記載する。
- ✓ 同種同効品の開発状況や既存の治療法の有無に基づき、治験薬の医療上の位置づけを把握する。その位置付けでのベネフィット・リスクを踏まえて、安全性情報の収集と評価を計画する。
  治験薬の性質に基づいて安全性情報の観点から必要な試験を計画する。
  心電図 QT 試験、特別な患者集団（高齢者、小児、腎・肝疾患を有する患者等）に関する試験、薬物相互作用試験、長期投与試験等

IV.1.2　申請時 J-RMP 案の作成体制

申請時 J-RMP 案の作成をどのような体制でいつから始めるかについては、各社の手順書等で定められるが、2012 年 4 月の通知に伴い、新規に社内体制を確立する又は、既存の社内体制の見直しを検討される際の参考として、以下にその具体例を示す。

【検討開始時期】新規成分の場合、一つの目安として遅くとも申請予定日の1年前までが望ましい。

表　申請時 J-RMP 作成者、校閲者、承認者の例

項目	役割	例
安全性検討事項	開発申請準備段階に得られた安全性プロファイルを反映する。	臨床試験実施責任者 臨床試験実施医学専門家 安全性評価担当者　等
医薬品安全性 監視計画	安全性検討事項の内容に基づき、必要な試験調査等の例数、期間等を立案する。	製造販売後調査等管理責任者 統計解析担当者 製造販売後臨床試験担当者 （必要に応じて）疫学専門者

項目	役割	例
	安全性検討事項の内容に基づき、製造販売後安全管理情報の収集・評価・提供の要否・期間・方法等を検討する。	市販直後調査担当者 製造販売後安全確保措置担当者 安全管理情報収集・評価担当者 安全管理情報提供担当者　等
	安全性検討事項の内容に基づき、その他追加の監視計画を立案する。	製造販売後安全対策担当者
リスク最小化活動	安全性検討事項の内容に基づき、日本の医療現場の実情を鑑み、製造販売後に実施するリスク最小化活動を立案する。	製造販売後安全対策担当者 （社内の）安全性医学専門家 市販直後調査担当者 添付文書等担当者 市場調査担当者　等
組織体制	GVP/GPSP 規制通知に基づき、前項で立案した対策を実施できる体制を提案する。	手順書作成担当者 （業務委託時）委託担当者 製造販売後安全対策担当者　等
全般	J-RMP 全体で、CTD 他項との整合性確認及び質の確保を行う。	品質保証担当者 薬事担当者 CTD 他項執筆者 臨床開発担当者
承認者の例：申請会社代表者、開発段階での臨床試験責任者、安全管理責任者、 製造販売後調査等管理責任者、必要に応じ総括製造販売責任者		

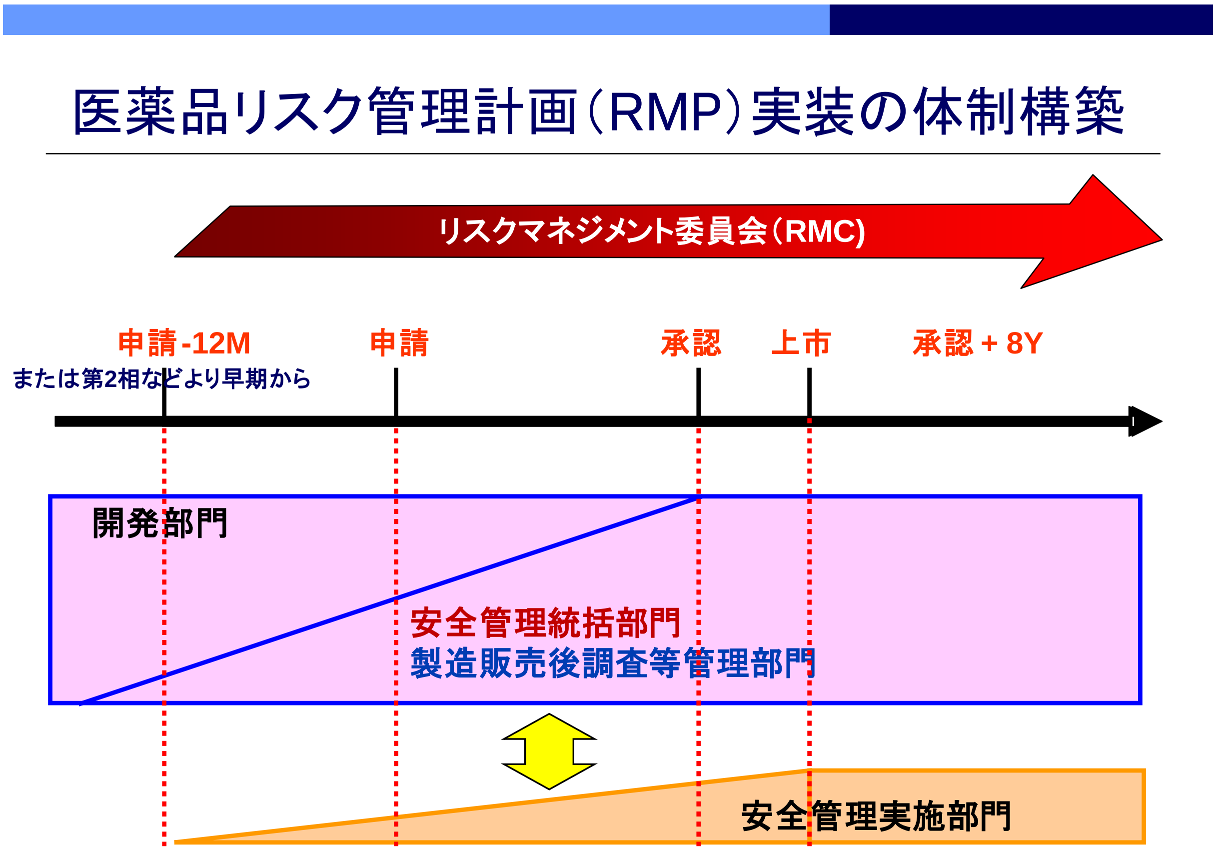

図　医薬品リスク管理計画実装の体制構築

IV.2 承認後の社内体制・手順における留意事項

IV.2.1　　承認後の安全性情報の評価体制

承認後の安全性情報の社内評価体制は、各社の実情に応じて検討され、安全確保措置の必要性等が検討される。社内の評価は、安全性担当の医学専門家を含めた承認後の安全性情報を評価するための安全性評価チームが必要である。

安全性評価チームは、安全管理統括部門が中心となり構成されるが、案件によっては、製造販売後調査等管理部門、添付文書、品質、薬事、学術、開発等の社内横断的なメンバーによる評価が必要となる。

安全性評価チームは、製造販売後に収集された安全性情報を評価し、新たな安全性検討事項の有無及び、新たな安全性検討事項に応じて、医薬品安全性監視活動又はリスク最小化活動等の追加の措置の必要性及びそれらを実施するか否かを検討することにより、承認後の安全性プロファイルを適切に把握し、医薬品の安全性を確保していく。

IV.2.2　　医薬品リスク管理計画手順書の整備

医療用医薬品（後発医薬品を含む）の製造販売業者は、医薬品リスク管理計画を計画・実施できる体制として、総括製造販売責任者又は安全管理責任者が製造販売後調査等管理責任者と密接な連携を取らせるよう手順書にてあらかじめ定めておく必要がある。

医薬品リスク管理計画について、承認申請用に策定する場合と、製造販売後に策定・運用・見直しを行う場合とでその体制（部署等）を分ける場合にあっては、各々に手順書を作成する必要がある。また、各手順書には承認申請から製造販売後への連携に関して定めておく必要がある。

必要に応じて、GVP/GPSP 手順書に想定される個別の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の実施手順を規定しておく。

実施した医薬品安全性監視活動、リスク最小化活動の評価方法、評価の時期（定期報告時、その他）の決め方を規定しておく。

医薬品リスク管理計画を見直す基準及び手順を規定しておく。

医薬品リスク管理計画を見直した場合、当局に変更届を提出する要否のための、軽微な変更の範囲を規定しておく。

総合機構への定期的な報告の方法・時期の決め方を規定しておく。

医薬品リスク管理計画に記載された医薬品安全性監視計画、リスク最小化計画が適正に実施されているかの確認の手順を規定しておく（医薬品リスク管理計画全体の管理、個別の医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動の管理、個別の医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動の実施部門からの報告方法、監査・自己点検など）

IV.2.3　医薬品リスク管理計画を策定・運用するための社内体制

各社の体制に応じて、開発・申請前の段階から製造販売後に至るまでの検討が必要であるため、策定に関わる責任者及び部門をあらかじめ規定しておく。
（検討には前臨床から製造販売後に至るまでのデータを含めることを考慮する。）

策定開始のタイミングを規定しておく。

医薬品リスク管理計画を運用するにあたり、安全管理実施部門の設定及び安全管理実施責任者の任命、実施依頼方法、製造販売後調査等管理責任者との連携を規定しておく。安全管理責任者からの指示、安全管理実施責任者・製造販売後調査等管理責任者からの報告手順を規定しておく。なお、医薬品リスク管理計画実施部門については GVP 教育訓練対象となることも考慮する。（GxP の各基準に従って必要な教育訓練が実施されている場合は、それをもって GVP 教育訓練とすることも考えられる。）

1.　安全性検討事項の特定

申請時はもとより、製造販売後においても、常に安全性検討事項の特定のための検討が必要であり、その方法と主管部門を規定しておく。

2.　個別の医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画

安全性検討事項に基づき、必要な医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画の策定方法と主管部門を規定しておく。承認者・公表方法も規定する。

V. 医薬品リスク管理計画策定の留意点

V.1 安全性検討事項の特定

それぞれの医薬品について、有効成分、剤型等の薬剤としての特徴、対象疾患、投与対象となる患者群等の特性を考慮し、安全性検討事項の特定を行う。

安全性検討事項の特定は、その医薬品における特定されたリスク、潜在的リスク及び不足情報のうち、ヒトにおいて発現した場合に重篤である、又は高頻度に発現する等の理由から、当該医薬品のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうる、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大のおそれがあるような重要なものについて、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報として要約した安全性検討事項を特定することが求められる。

安全性検討事項の特定については、ICH E2E ガイドラインを参照すること。

〔**RMP 指針**〕

重要の考え方の例

リスクが重要であるか否かを判定する際は、以下の要因を考慮する（ICH E2C(R2)の 3.16.1）

・リスクの医学的重篤性（個別患者に対する影響など）

・リスクの頻度、予測可能性、予防可能性及び可逆性

・公衆衛生に対する潜在的影響（頻度、治療対象集団のサイズ）

・一般市民がリスクを認識した結果として、予防的ベネフィットのある医薬品を回避する可能性

なお、安全性検討事項についての「重要な」「特定された・潜在的・不足」「追加必要性」の判断は、製造販売業者が安全性検討事項の検討を行い、J-RMP（案）を作成するが、総合機構が確認し、製造販売業者と協議した上で確定される。

V.1.1　重要な特定されたリスク

医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なものをいう。特定されたリスクは、例えば以下のものが挙げられる。

○ 非臨床試験において医薬品との関連性が十分に明らかにされており、臨床データにおいても確認されている副作用及び感染症（以下「副作用等」という。）

○ 適切に設計された臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から医薬品との因果関係が示された副作用等

○ 製造販売後に多くの自発報告があり、これらにより時間的関連性や生物学的妥当性から因果関係が示唆される副作用等

〔**RMP 指針**〕

特定されたリスクの例（ICH E2F 用語集）：

対象となる医薬品との関連性を示す十分なエビデンスを伴う、好ましくない事象。

例えば、

・非臨床試験で十分に証明され、臨床データによって確認された副作用

・適切にデザインされた臨床試験又は疫学研究において認められた副作用のうち、注目すべきパラメータに関して、比較対照群（プラセボ又は実薬対照）との差が大きいことから、因果関係が示唆されるもの

・適切に記述された多数の自発報告によって示唆され、時間的関係及び生物学的根拠によって因果関係が強く裏付けられる副作用（アナフィラキシー反応、適用部位反応など）

V.1.2　　重要な潜在的リスク

医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なものをいう。潜在的リスクは、例えば以下のものが挙げられる。

○ 非臨床データから当該医薬品の安全性の懸念となり得る所見が示されているが、臨床データ等では認められていない事象

○ 臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から医薬品との因果関係が疑われるが、十分に因果関係が示されていない有害事象

○ 製造販売後に自発報告から生じたシグナルとして検出された当該医薬品との因果関係が明らかでない有害事象

○ 当該医薬品では認められていないが、同種同効薬で認められている副作用等

○ 当該医薬品の薬理作用等の性質から発現が予測されるが、臨床データ等では確認されていない事象

〔**RMP 指針**〕

潜在的リスクの例（ICH E2F 用語集）：

対象となる医薬品との関連性を示唆する何らかの根拠は存在するが、その関連性が確認されていない好ましくない事象。

例えば、

・臨床試験で認められていないか解明されていない非臨床での安全性上の懸念

・臨床試験又は疫学研究において認められた有害事象のうち、注目すべきパラメータに関して、比較対照群（プラセボ、実薬対照又は無投与群）との差の大きさから因果関係が疑われるものの、その差が因果関係を示唆するほどではないもの

・副作用自発報告制度を通じてもたらされたシグナル

・同一系統の他の製品に関係することが知られている事象又は当該医薬品の特性から見て発現が予想される事象

V.1.3　　重要な不足情報

医薬品リスク管理計画を策定した時点では十分な情報が得られておらず、製造販売後の当該医薬品の安全性を予測する上で不足している情報のうち重要なものをいう。不足情報は、例えば以下のものが挙げられる。

○ 治験の対象から除外されていた患者集団であるが、実地医療で高頻度での使用が想定される等の理由により、当該患者集団での安全性の検討に必要となる情報

〔**RMP 指針**〕

重要な不足情報の考え方：

重要な不足情報は、原則として、効能・効果、用法・用量の範囲内で使用する場合を想定して、安全性検討事項を特定する。

また、臨床現場での使用頻度が高くない場合でも、安全性を検討する必要性の高い患者群がある場合などは、重要な不足情報となることもある。

〔医薬品リスク管理計画ガイダンス（案）に対するご意見募集の結果について
平成 24 年 7 月 3 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課・審査管理課　#40, 45〕

特定の安全性の問題又は市販製品を使用する対象集団に関する知見に存在する重要なギャップ。

〔定期的ベネフィット・リスク評価報告（**PBRER**）について
平成 25 年 5 月 17 日付 薬食審査発 0517 第 1 号　#29〕

V.2 開発段階の安全性プロファイルに基づく J-RMP 案

開発段階の安全性評価は、当該開発品目のリスクを把握するために、非臨床データや臨床データ、さらに類薬等の最新の関連情報を様々な視点で検討している。これらのリスクに基づいて、当該開発品目を使用したときに、どのような副作用が起きるのか／予想されるのかを、開発段階の計画的かつ定期的な評価を通して、安全性プロファイルとしてまとめる。

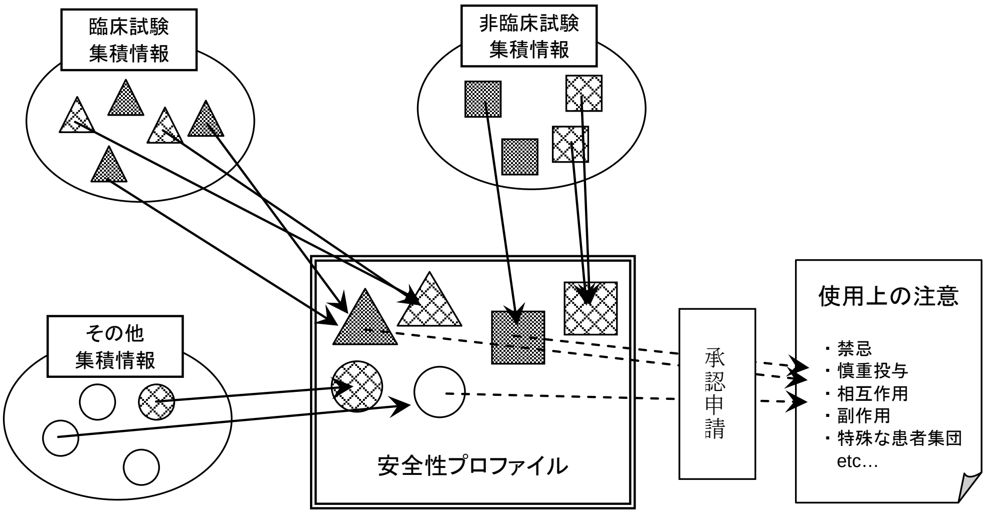

図　安全性プロファイルのイメージ

開発段階で把握された安全性プロファイルに基づいて、医薬品リスク管理計画の対象となる重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報を「安全性検討事項」として切り出し、J-RMP 案を作成する。

また、既承認成分の効能追加や用法・用量等の一部変更を承認申請するときは、当該一部変更内容だけでなく、当該有効成分としての全体的な安全性検討事項に基づく J-RMP 案を CTD module 1.11 へ添付する必要がある。

V.2.1　重要なリスクの特定

重要なリスクは、集積された包括的な安全性情報（非臨床試験、臨床試験、類薬情報等）から抽出された安全性プロファイルのうち、RMP 指針の「重要なリスク」の定義に基づいて特定する。

重要なリスク：

ヒトにおいて発現した場合に重篤である、又は高頻度に発現する等の理由から、当該医薬品のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼし得る、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大のおそれがあるようなもの

開発段階の安全性評価は、治験依頼者による完全な監視下で実施される治験で得られる情報に基づいている。このような情報で把握される安全性プロファイルのうち、承認後の安全性プロファイルの観点で反映すべきリスクが添付文書の使用上の注意案にまとめられ、さらに重要なリスクの定義に該当する安全性検討事項が J-RMP 案で示される。

このようなリスクの特定は、当該開発品目の開発状況や医療上の位置付けに応じてベネフィット・リスクバランスを考慮する必要がある。ベネフィット・リスクバランスの主な考慮点として、以下の事項が考えられる。

- ◆ 疾患領域
  - ➢ 疾患の重篤性と当該開発品目のリスクの関連
  - ➢ 現行治療における、当該開発品目による治療の位置付け（代替治療の有無、新規性など）
- ◆ 開発状況
  - ➢ 海外開発との関連（同時開発、海外から少し遅れて国内外で並行して開発、海外承認後に開発、国内開発のみ）
  - ➢ 当該開発品目のリスクに対する臨床データの有無
- ◆ 類薬の安全性プロファイル
  - ➢ 類薬との類似／相違の程度

また、既承認成分に対する追加開発（効能追加、用法・用量変更、剤型／投与経路の変更など）の場合は、上記の点に加えて既承認部分との類似性又は相違の程度も考慮して安全性プロファイルが評価される。

- ◆ 追加開発の場合の考慮点
  - ➢ 新たな効能と既承認効能の類似性あるいは相違の程度
  - ➢ 剤型や投与経路の新規性又は投与形態としてのリスクの程度
  - ➢ 既承認成分の使用実績の程度（承認されて間もないかどうか、新規性の高い治療として注目されている成分かどうか、どの程度の安全性プロファイルが確立しているかなど）

V.2.2　　開発段階の安全性プロファイル検討時の留意点

重要なリスクを特定するために不可欠な安全性プロファイルを開発段階で検討するときの留意点について、考察をまとめる。以下の 9 項を取り上げた。

① 評価対象となる安全性情報

② 国内で 1 例のみ発現した重篤な副作用

③ 異なる用法・用量で得られた安全性情報

④ 異なる投与経路で得られた安全性情報

⑤ 異なる適応症で得られた安全性情報

⑥ 一変治験の安全性プロファイルに反映すべき製造販売後の安全性情報

⑦ 類薬の安全性情報の取扱い

⑧ 併用療法開発での併用薬の安全性情報

⑨ 日本と外国で安全性情報に差異が認められた場合

V.2.2.1 評価対象となる安全性情報

1. 副作用のみの検討ではなく、有害事象も含めた集積評価により治験依頼者が総合的に判断し、合理的な因果関係があると判断した事象を基に安全性プロファイルを検討する。

【考察】

- ✓ 治験薬の安全性プロファイルは国内外の集積された安全性データに基づいて策定されるべきである。
- ✓ 治験段階では、副作用ベースではなく可能な限り有害事象ベースで考えた方が良い。また、国際共同治験の場合、安全性情報は有害事象ベースで提供されるため、海外の安全性情報との整合性が取りやすくなる。
- ✓ 集積評価で、発現頻度がプラセボ群と比べて高い、若しくは、用量依存性が考えられれば、合理的な関連性があると考えられる。また、背景データとして利用可能な疫学的データベースとの比較から、その治験薬に特異的と判断された事象も記載対象となる。
- ✓ 集積評価のみではなく、個別の症例報告についても、以下の場合はその経緯を詳細に検討し、安全性プロファイルとして記載すべき事象かどうかの検討が必要である。
  - 担当医師のコメント記載などに治験実施上重要と思われる記載がある事象
  - 転帰が重大な事象
  - 非臨床から予測される事象
  - 治験薬の投与中止や減量、何らかの処置が必要となった事象

なお、第I相試験段階などの開発の初期段階で、症例数が少なく、当該治験薬についての安全性情報が乏しい場合は、それまでの治験で得られた有害事象若しくは副作用の全てを安全性プロファイルとすることも一つの方法である。その場合、全ての情報を治験薬概要書のガイダンス項に記載する方法もあれば、それ以外の箇所（第I相試験結果や概要書補遺など）に記載し、安全性プロファイルとして活用することもできる。ただし、開発が進行して情報が蓄積された時点で、改めて企業として判断した事象の記載に変更していくべきであると考える。

V.2.2.2 国内で１例のみ発現した重篤な副作用

1. 安全性プロファイルは集積情報に基づいて検討されるべきであり、国内のみで発現した1例の重篤な副作用については、治験実施上のベネフィット・リスクバランスの観点から安全性プロファイルとしての反映要否を検討する。

【考察】

- ✓ 治験薬の安全性プロファイルは国内外の集積された安全性データに基づいて策定されるべきである。当該1例の発生をもって安全性プロファイルに含めるためにはその必要性について十分に検討を行った上で判断すべきである。
- ✓ 海外データを用いて申請する場合、データパッケージの大部分は海外データにより構成されており、日本人のデータが少なくても有効性・安全性において海外データの外挿性が確認できれば承認される。したがって、治験薬のグローバルな安全性プロファイルに当該副作用が含まれていない場合、日本人で1件の重篤副作用が認められたことをもって安全性プロファイルとして治験薬概要書の治験責任医師へのガイダンスに記載することは適切ではないと考える。なお、副作用の発現に人種差が認められる場合もあることから、安全性プロファイルの策定においては人種差についても十分な検討が必要である。
- ✓ 安全性プロファイルは潜在的リスクも含めることから、以下の場合には1例の発生をもって安全性プロファイルに記載する場合がある。その際には、当該1例の安全性プロファイルに与える影響を十分に検討した上で判断する必要がある。
  - ・ 非臨床試験又は類薬の情報などで懸念されている事象が臨床試験で発生した場合
  - ・ 合併症、併用薬などの他要因が否定され、治験薬との因果関係が強く考えられる重篤な副作用の場合。例えば、治験薬の投与直後に発現したアナフィラキシー反応で、他剤などの他要因の関与が考えにくい場合。
  - ・ 発現した事象から、被験者の安全対策をとる必要があるような場合。例えば、因果関係がそれほど強くないと考えられる 1 例であっても、治験実施計画書の改訂（選択除外基準の見直し、追加の検査の実施など）が必要となる場合。なお、二重盲検試験において緊急開鍵が必要ないと判断された場合にはその 1 例で安全性プロファイルに記載することは通常はない。
  - ・ 発現した事象が今後注目すべきであると考えられる場合。例えば、そのイベントが他に発生するかどうかを確認するために新たな検査を追加する必要があると判断した場

合。

・ 開発の相が早い段階で安全性に関する情報が少ない場合。

- ✓ 1 例の副作用の発現をもって安全性プロファイルに含めるとした場合には、その後のデータの集積を待って安全性プロファイルの見直しが必要である。

V.2.2.3 異なる用法・用量で得られた安全性情報

1. 開発初期段階の症例数が少ない場合には、用量、投与期間により副作用情報を分けて記載することが困難であるので区別して記載しなくても良い。開発時期を考慮して区別した記載も検討する。

2. 集積評価の結果として、用量依存性が認められる場合、投与期間・投与時期により発現する副作用の性質が異なる場合は、区別して治験責任医師へのガイダンスへ記載する。

【考察】

- ✓ Phase 移行などの開発のマイルストーンで、集積された安全性情報に対して、用量・投与期間を意識した分析をすることで新たな安全性情報を見出すこともできる。
- ✓ 開発ステージの進行に伴い、多くの情報が収集されることが考えられるため、開発時期を考慮した検討が必要である。
- ✓ 用量依存性や蓄積性のある薬剤、長期間（時間）投与や連続投与により、特徴的な事象が認められている等の場合は、情報の記載は必要と考えられる。

V.2.2.4 異なる投与経路で得られた安全性情報

1. 基本的には安全性プロファイルは対象となる投与経路について記載し、投与経路により特異的に発現する副作用について明示する。

2. 他の投与経路での情報は各種要因を考慮して記載の必要性を検討し、どの投与経路に由来する情報かを明示して記載する。

【考察】

- ✓ 注射（静脈内、皮下、筋肉内・・）、経口、外用など投与経路が異なれば、多くの場合、吸収、分布、代謝、排泄といった薬物動態に差が生じる。Cmax、AUC などが異なれば薬物の有効性と共に安全性プロファイルも異なってくる可能性が高い。また、投与経路が異なれば使用される患者集団が異なる場合もある。このため、基本的には投与経路毎に区分して記載することが適切と考えられる。
- ✓ 血中濃度は考慮すべき要素であり、投与経路が異なっても血中濃度が同等となり、血中濃度に依存して副作用が発現する場合などは、異なる投与経路の情報でも記載すべきと考えられる。
- ✓ 薬剤によっては、例えば静脈内投与で問題がなくても皮下投与では投与部位反応が起きる

など、投与経路により特異的に発現する副作用があり、それらは当該開発プログラムにおける投与経路の注意すべき点として有用な情報と考えられる。

- ✓ 他の投与経路で重大な副作用が認められたかどうかは患者や医療関係者の判断に影響する可能性があり、治験実施に影響する要素となり得る。特に発現率は低いが重大な結果を起こし得る副作用などがこれに該当すると考えられる。

開発初期の段階では当該経路での情報を安全性プロファイルとして記載するのは困難な場合もあるが、他の経路での開発が進行していればそこからの情報をどの投与経路の情報であるかを明記した上で記載することは有用である。開発段階に応じて記載を再検討し、他の経路からの情報を適切に記載することが必要と考えられる。

V.2.2.5 異なる適応症で得られた安全性情報

1. 一つの有効成分で、複数の適応症に対して開発が行われる場合は、各適応症に共通の安全性プロファイルをまとめ、さらに必要に応じて各適応症で特有の安全性プロファイルを記載する。

【考察】

- ✓ 複数の適応症を同時又は追加して開発する場合、適応症により副作用のパターンや発現率に差異が出ることもあり、安全性プロファイルの治験薬概要書及び同意説明文書への記載に留意する必要がある。
- ✓ 各適応症に共通の安全性プロファイルと各適応症で特有の安全性プロファイルに分けて記載することが理想的と考えるが、各適応症がそれぞれ類似している場合は適応症毎に記載する必要はないと考えられる。
- ✓ 既承認医薬品の効能追加の場合は、既承認適応症に関する安全性プロファイルは添付文書を基に記載することになるが、用法・用量の違い、剤型の違い、併用される薬剤を考慮し当該適応症における安全性プロファイルを検討する。
- ✓ 同意説明文書への記載については、各適応症に共通の安全性プロファイルに加え対象疾患特有の安全性プロファイルを記載する。

V.2.2.6 一変治験の安全性プロファイルに反映すべき製造販売後の安全性情報

1. 既承認薬の一変治験の安全性プロファイルは、添付文書を活用する。なお、用法・用量の違い、剤型の違い等を考慮する。

2. 製造販売後で発生した個別症例の安全性情報（自発報告）については、集積された情報に基づき、当該一変治験の安全性プロファイルに共通する事項を記載する。

3. 一変治験中に当該製品の製造販売後安全対策を要するリスクがあった場合には、治験の安全性プロファイルに記載する。

【考察】

- ✓ 既承認薬と全く異なる効能・効果、用法・用量にかかる追加・変更等の一変治験を行う場合は、製造販売後の安全性プロファイルとして特定されたリスクの中から、当該治験にも共通すると考えられるリスクがあれば、記載すべきである。
- ✓ 安全対策のための措置情報（使用上の注意の改訂、当該製品の回収又は製造販売の中止等）は、一変治験の安全性プロファイルとして記載すべきである。
- ✓ DSUR では、治験薬の臨床試験に由来するデータに基づく安全性プロファイルが中心であるが、調査対象期間中の製造販売経験に由来する重要な安全性情報として、当該製品の効能・効果や用法・用量に関連する安全管理情報の変更又は J-RMP の改訂に繋がったものも提示することが必要とされている。したがって、このような製造販売後に得られた安全性情報については、治験のリスクとしても観察・検討していくことが必要である。
- ✓ 添付文書を活用する場合には、対象となるリスクについて、添付文書に記載された経緯・データを検討した上で、各安全性検討事項への記載の必要性について考慮する必要がある。

V.2.2.7 類薬の安全性情報の取扱い

1. 当該治験薬の安全性プロファイルに関する情報でなければ記載すべきではない。よって「使用上の注意案」作成時のように一律に記載するものとはしない。

2. 開発初期段階は情報が乏しいため、類薬情報を記載することが治験実施上有用と考えられる場合は、当該治験薬において未だ報告されていない事象であっても、記載した方が良いと考える。

① 類薬で多く見られる特徴的な副作用

② 薬剤の作用機序、薬物動態的観点から発現が想定される副作用

③ 類薬において非臨床・臨床試験又は薬物動態などの具体的なデータにより、特殊な患者集団（腎・肝障害患者や小児・高齢者など）への投与時の問題が知られており、当該治験薬についても同様の問題があると思われる場合

④ 薬理作用又は作用機序が同じ類薬の添付文書に過量投与の記載があり、当該治験薬を過量投与した場合に、同じ中毒症状が発現すると予測できる場合

【考察】

- ✓ 類薬の定義は曖昧だが、基本的には薬理作用が同じものと考える。薬理作用が異なる同一薬効群であっても、注意を要する副作用などがあれば記載が必要なケースもある。また、併用の可能性がある薬剤との薬物相互作用などを記載することもあり得る。
- ✓ 類薬情報を記載する場合は、安全性プロファイルの中で確立されていない情報として取り扱うこととし、記載場所として治験責任医師へのガイダンス以外の項を活用することも考慮する。また情報ソースを明確にし、予測性判断には使用しない。
- ✓ 開発初期段階では臨床試験からの情報が乏しいため、当該治験薬において未だ報告されていない事象であっても、治験を実施する上で治験責任医師に周知しておくことが有用と考えられる場合は記載しても良いと考える。なお、記載する場合は、当該治験薬のプロファイルと類薬で参照すべき情報とを明確に区別して情報提供すべきである。
- ✓ 同意説明文書への記載に関して留意すべき点

  基本的に類薬情報は記載不要と考えるが、以下の場合は記載することを考慮する。

  ・ 被験者へ情報提供しておくことで、危険を回避することができるなど、被験者の安全確保上、情報提供しておくことが有益な場合など（あくまでも参考情報として記載）

V.2.2.8 併用療法開発での併用薬の安全性情報の取扱い

1. 当該有効成分と併用した併用療法としての安全性プロファイルをそれぞれ評価すべきである

【考察】

- ✓ 併用投与の使用経験がない場合を除き、併用投与の情報を、併用投与時のデータであることを区別して記載する。併用薬が自社品でない場合は、自社で行った治験などのデータに基づき、併用投与時の情報を記載する。
- ✓ 併用投与のみで開発を行う場合においても、当該治験薬単独投与のデータを安全性プロファイルに含めることが有益である。
- ✓ 治験薬単独投与と併用投与を比較したデータがある場合、併用投与により発現する特徴的な副作用や発現傾向、発現頻度の増減などを安全性プロファイルに含めることも有用な情報となり得る。
- ✓ 併用薬の臨床的に重要な安全性上の特徴がある場合は、併用療法開発の安全性プロファイルに含める。
- ✓ 併用薬単独投与での副作用情報も、治験薬の安全性評価の上では有用な参照情報となり得ると考えられる。しかしながら、当該有効成分の安全性プロファイルとは区別するのが妥当であり、併用薬単独投与における主な副作用情報は参照情報として別添することが望ましいと考えられる。併用薬が自社品でない場合は、使用上の注意を活用する。

V.2.2.9 日本と外国で安全性情報に差異が認められた場合

1. 全世界共通の安全性プロファイル内容を掲載した上で、日本人（又は特定の人種）で異なる安全性情報が認められれば、追記を検討する。

【考察】

- ✓ 国際共同試験などで、日本の治験薬概要書に記載している安全性プロファイルが全世界的に用いている治験薬概要書に記載している安全性プロファイルと異なると、同一試験でありながら、異なる情報が試験施設へ届くことになる。治験責任医師へのガイダンスに記載する安全性プロファイルは、原則、全世界共通にすべきである。
- ✓ 日本人（又はアジア人種など）での安全性情報が、全世界共通の安全性プロファイルと異なるような場合、国際共同試験などではまず、全世界共通の安全性プロファイルを掲載した上で、さらに事象名や発現頻度/程度/傾向など、日本人（又はアジア人種など）で異なる安全性情報について追記すると共に、必要なリスク最小化活動、安全性監視計画を検討する。

V.3 開発段階の安全性情報に関する考慮点

J-RMP案を作成する上で、開発段階より適切且つ戦略的に安全性情報を収集、評価し、安全性検討事項の検討に用いる必要がある。本項では開発段階の安全性情報に関する取り組み全般の考慮点を、収集、評価及び伝達（情報共有）に分けて以下にまとめる。

V.3.1 収集について

V.3.1.1 非重篤な有害事象

1. 非重篤な有害事象についても、治験期間を通じて収集する。

→ 有害事象の発生状況を定期的に確認できるタイミング

非重篤な有害事象を治験実施中に把握し、新たな安全性シグナルの早期検出のための、Aggregate Data（集積情報）の定期的評価を行うことが重要であることから、治験期間を通じた収集が必要と考えられる（V.3.2.1 Aggregate Data（集積情報）の評価の項を参照）。

非重篤な有害事象は、因果関係判断を個々に評価するよりも、Aggregate Data（集積情報）として評価することが有用であると考える。重篤な有害事象のように、治験依頼者が因果関係等を個々に評価することは効率的ではないと考える。

非重篤な有害事象の収集のタイミングは、開発段階に応じた、治験実施中のAggregate Data（集積情報）の定期的な評価時期を考慮して決める。

非重篤な有害事象は、基本的に症例報告書（CRF）で収集される。この場合、収集のタイミングは CRF の形態に依存する。治験の実施期間や開発段階（Phase）に応じて非重篤な有害事象の収集タイミングも考慮して CRF のデザインを検討することも必要である。

EDC（Electronic Data Capture）又はビジット型の CRF の場合は、タイムリーな収集が可能であるが、CRF への入力又は記載の時間枠等について、治験実施計画書に明記する（被験者来院から何日以内に記載（入力）する等）。

EDC 又はビジット型 CRF 以外の場合は、治験の実施期間を考慮して、有害事象の発生状況を定期的に確認できるタイミングで情報収集するための方策を検討する必要がある（有害事象連絡票の利用など）。

V.3.1.2 注目すべき有害事象

1. 重篤な有害事象に加え、注目すべき有害事象を定義し、重篤な有害事象に準じた方法で収集する。

重篤な医学的状態の前駆症状などの注目すべき有害事象を特定し、情報入手のタイムフレーム及び方法を定める。（注目すべき有害事象の特定については評価の V.3.2.2 注目すべき有害事象の特定の項を参照）。

注目すべき有害事象については、治験実施計画書に示し、タイムリーに収集する。

情報の一貫性を図るために、注目すべき有害事象の情報収集のための規定フォームを作成する。重篤な有害事象報告書を準用することも可能。

注目すべき有害事象に特定された事象については、非重篤な事象であっても詳細な調査が必要。

V.3.1.3 有害事象としての臨床検査値異常と変動

1. 臨床検査値異常を有害事象として取り扱う場合の目安を治験実施計画書に規定し、収集する。

2. 有害事象とはしない臨床検査値の変動についても、情報を収集する。

臨床検査値異常は、疾患として診断がついている場合は診断名で有害事象として取り扱う。検査の異常値や異常所見のみの場合は、医学的に意味がある場合を有害事象とし、その判断の目安を治験実施計画書に明記する。

治験実施計画書の記載例：

安全性を確認する検査（体重、PS: performance status、安静時 12 誘導心電図、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、血液学・生化学検査、尿検査、凝固パラメータ、免疫表現型検査、

身体所見検査など）でみられた異常値や異常所見で下記の（1）～（4）に該当する場合は、有害事象として記録する。

（1） 治験薬の減量、中止など治験薬の投与に対して何らかの変更が必要な場合

（2） 対症療法を必要とする場合（例：併用薬/併用療法の追加又は変更など）

（3） 内科的・外科的治療が必要とされた場合

（4） 診断のために更なる検査が必要とされた場合

V.3.2 評価について

V.3.2.1 AGGREGATE DATA（集積情報）の評価

1. 開発段階のマイルストーンでの Aggregate Data（集積情報）の評価と共に、治験期間を通じ、定期的に安全性データを評価する。

- **同一の重篤な有害事象が複数件発生した場合は、患者背景、投与状況、臨床経過等を比較し、Aggregate Data（集積情報）としての因果関係評価及び発生傾向を検討する。**
- **重篤な有害事象の他、非重篤な有害事象、臨床検査値異常の Aggregate Data（集積情報）についても定期的に評価し、発生傾向の変化等、新たなリスク／シグナルの発生がないか、検討し、記録に残す。**
- **有害事象とはしない臨床検査値の変動についても、Aggregate Data（集積情報）として定期的に集計して評価する。**
- **非臨床データ、及び臨床試験の Aggregate Data（集積情報）評価の結果、さらに類薬の情報を評価し、当該治験薬の安全性プロファイルを検討する。**

2. 異なる試験を統合解析する時は治験デザイン（例えば用量、投与期間、有害事象の判定法、対象集団）が類似した治験データを統合することが望ましい。

重篤な有害事象、注目すべき有害事象などの個別症例の安全性情報の評価と、それ以外の有害事象も含めた Aggregate Data（集積情報）の評価を組み合わせることにより、治験実施中に治験薬の安全性プロファイルを適切に把握し、治験の安全性を確保していく。

開発計画のマイルストーンにおける評価 Phase IIa 後の Proof of concept が確認された時点、Pivotal study の実施前、及び承認申請前に治験薬の安全性プロファイルを Aggregate Data（集積情報）の十分な評価に基づいて作成/改訂する。

Aggregate Data（集積情報）評価では、重篤な有害事象の他、注目すべき有害事象、非重篤な有害事象、臨床検査値などが対象になる。

一定の発現率以上によく見られる有害事象の程度、発現パターン

→これまでに得られている発現率や発現パターンとの比較

新たに見られた有害事象の有無

治験薬の安全性プロファイルとして「既知の有害事象」に取り上げるべき事象

Aggregate Data（集積情報）の評価には、対象となる患者集団の特性、特定の有害事象のリスクファクターなどの理解が必要であり、以下のような点を考慮する。

- 用量、投与期間、治療開始からの時間経過との関係
- 可逆性
- それまでに臨床試験で認められていない毒性に関するエビデンスの有無
- 毒性反応の発現頻度の増加
- 過量投与とそれに対する治療
- 相互作用又は、その他の関連するリスクファクター
- 高齢者、小児、その他の特別な患者集団における安全性上の問題点
- 妊娠・授乳中の使用経験（問題あり、なし両方）
- 薬物乱用
- 臨床試験の手技又は検査に関連した安全性リスク

Aggregate Data（集積情報）としての臨床検査値変動の評価

治験期間中の各時点（例えば各来院時）における各値については、群の平均値又は中央値、値の範囲及び異常値を示した患者数又は特定の範囲（例えば基準値の上限の 2 倍、上限の 5 倍など：その設定理由を説明する）の異常値を示した患者数。

必要に応じて、治療群ごとに個々の患者の変化を分析する（治験中の定められた観察時点において、低値、正常値又は高値を示した患者数を示すシフトテーブルや、事前に定めた大きさの変化があった患者数又は患者の割合）。

「医学的に意味のある臨床検査値異常」の定義について治験実施計画書及び当該開発プログラム全体で統一した見解、目安が必要[1)]。

1）MD and Barton Covert, MD Michael J. Klepper, 薬の安全性を科学する; くすりの安全性を科学する会 （翻訳）

開発計画のマイルストーンにおける評価に加え、治験実施中の定期的な Aggregate Data（集積情報）評価を行う。その評価の間隔は、開発段階、試験の実施期間や例数などを考慮して計画する。

- 試験期間も短く例数も少ない開発早期では、集積される安全性情報も少ないので、実施中の定期的評価を敢えて設定するよりも、試験終了時に評価することが実際的な場合もある。
- 開発後期では試験期間や例数に応じて、試験終了時の評価に加えて、定期的評価を計画する。これらの結果について、医療機関や被験者への伝達の必要性を、治験実施中の治験薬の安全性プロファイルに基づいて判断することは、治験実施上の安全性確保につながる。

- 定期的評価の実施タイミングとして、CIOMS VI では例えば 3 ヵ月に 1 回程度という頻度が提案されている。
- 治験実施中の定期的な Aggregate Data（集積情報）評価は、少なくとも年 1 回の DSUR の作成タイミングで実施する。これらの評価結果は、安全性プロファイルに変更がないかを確認する。

V.3.2.2 注目すべき有害事象の特定

1. さらなる重点調査項目として「注目すべき有害事象」を特定する。

当該治験薬について、さらに慎重に監視すべきリスクを「注目すべき有害事象」として特定する。重篤である可能性も非重篤である可能性もある。また、ハイリスク患者において、より重篤な転帰をたどる可能性のある、潜在的な前駆症状等もこれに該当する。
具体的事例：

特別な処置等が必要な場合（例：胃腸出血等）

より重篤な疾患の前駆症状と考えられる症状（例：横紋筋融解症に対する筋肉痛と CPK 上昇）

生活の質に影響を及ぼす可能性のある症状（例：脱毛症、感覚器障害等）

薬剤性肝障害が懸念される場合（例：FDA のガイダンス（Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury : Premarketing Clinical Evaluation）で規定する Hy’s Law case が認められた場合：詳細は 2011 年臨床評価部会 TF3 報告書参照）

臨床試験の開始段階では、非臨床試験での安全性データ（薬物動態学／薬力学、単回・反復投与毒性、生殖・発生毒性等）及び類薬の安全性プロファイル、疫学情報等から「注目すべき有害事象」を検討する。

重篤な有害事象と併せて、注目すべき有害事象の個別安全性情報を評価することは、新たな安全性シグナルの検出に繋がる。

各臨床試験の終了時、治験の相移行時等は、それまでの臨床試験で集積された安全性データから、さらなる重点的なモニタリングが必要な有害事象がないか評価する。

- 臨床薬理試験結果（吸収・分布・代謝・排泄）
- 薬物相互作用、用法・用量反応性
- 頻度を含む有害事象の評価等
- 特定の患者層の安全性

V.3.2.3 因果関係の判定

1. 因果関係は「合理的な可能性」の有無に基づいて評価する。

個別症例に対する随時評価で「因果関係なし」と判断された事象であっても、その後の Aggregate Data（集積情報）に対する定期的評価で改めて因果関係を評価する。個別症例の随時評価と Aggregate Data（集積情報）の定期的評価の両方で治験薬の安全性を評価する。

医薬品と副作用の因果関係の判断には下記文献などでも同様の記載があり参考にすること。

表　医薬品と副作用との関連性を判断する基準 1)

個別症例から得られる情報	臨床試験など集団におけるデータ
・ 再投与後再発（rechallenge positive） ・ 既に因果関係が確立された副作用である。 ・ 投与開始から発現までの時間に説得力がある。 ・ 投与中止後に消失（dechallenge positive） ・ 当該医薬品以外に要因が見当たらない。 ・ 曝露量や曝露期間との関連性が考えられる。 ・ 病歴に関する情報が正確で十分に説明できる。 ・ 併用薬が関与した可能性が低い。 ・ 健常小児など交絡因子がない例で発現した。 ・ 他に説明できる病因が見当たらない。	・ 特定の安全性事項を検討することを目的とした試験で確かめられた。 ・ プラセボに比べて発現頻度が高い。 ・ 複数の試験において一貫した傾向がある。 ・ 用量-反応相関がある。 ・ 症状発現のパターンが一貫している。 ・ 投与開始から発現までの時間が一貫している。 ・ 特定の患者層で発現する。

1) 久保田潔、青木事成、漆原尚己 他.「日本における適正な安全性監視計画作成のためのタスクフォース」　報告書 よりよい医薬品安全性監視計画作成とチェックリスト. 薬剤疫学. 2014; 19(1): 57.

参考：

薬事法施行規則第 273 条の「副作用によるものと疑われるもの」とは、「因果関係が否定できるもの」以外という定義が治験副作用局長通知（平成 16 年 3 月 30 日付 薬食発第 0330001 号）で示されている。「因果関係が否定できる」とは、当該治験薬との関連性を完全に否定することだけではなく、当該治験薬以外の他要因（例えば、原疾患、合併症、併用薬、年齢・性別等の患者背景等）に合理的な関連性が考えられる場合を言う。

「副作用」とは、

治験薬（対照薬として用いられる市販薬を除く。）については以下のとおり：

<u>投与量にかかわらず、</u>投与された治験薬に対するあらゆる有害で意図しない反応（臨床検査値の異常を含む。）。すなわち、当該治験薬と有害事象との間の因果関係について、少<u>なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応</u>を指す。因果関係の判定を行う際には、投与中止後の消失、投与再開後の再発、既に当該被験薬又は類薬において因

果関係が確立、交絡するリスク因子がない、曝露量・曝露期間との整合性がある、正確な既往歴の裏付けにより被験薬の関与がほぼ間違いなく説明可能、併用治療が原因である合理的な可能性がみられない等を参考にすることができる。

市販薬については以下のとおり：

疾病の予防、診断、治療又は生理機能の調整のために用いられる通常の投与量範囲で投与された医薬品に対するあらゆる有害で意図しない反応（臨床検査値の異常を含む。）。すなわち、当該医薬品と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を指す。

（なお、本基準においては、副作用という用語を、薬理作用の中で主作用に対する副作用を意味する英語の side effect ではなく、薬物有害反応 adverse drug reaction に対応する意味で用いている。）

〔平成 24 年 12 月 28 日付 薬食審査発 1228 第 7 号
厚生労働省医薬食品局 審査管理課長通知〕

〔平成 25 年 4 月 4 日付 薬食審査発 0404 第 4 号
厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知〕

一方、FDA による治験の安全性報告規制である 21 CFR part 312「IND safety reporting requirement」の改正が 2010 年 9 月に公表され、2011 年 9 月から施行された。被験薬と有害事象の因果関係を示すエビデンスがあるものを Suspected Adverse Reaction と定義し、これを報告対象に規定している。上記の CRF 記載事例のように、関連性がないことを確認していくのではなく、合理的な関連性が明確なものに絞って個別症例の緊急報告対象としている点が特徴である。

Sec. 312.32 IND safety reporting. (c)(1) IND safety reports (i) Serious and unexpected suspected adverse reaction.

The sponsor must report any suspected adverse reaction that is both serious and unexpected.

The sponsor must report an adverse event as a suspected adverse reaction **only if there is evidence** to suggest a causal relationship between the drug and the adverse event, such as:

V.3.3 情報の共有

V.3.3.1 治験薬の安全性プロファイルと治験薬概要書

1. 開発段階の治験薬の安全性プロファイルを治験薬概要書の「治験責任医師へのガイダンス」に反映する。
2. 重篤な有害事象の予測性の判断は、治験薬概要書の「治験責任医師へのガイダンス」又は

その補遺の「副作用の予測性判断のための一覧表」とラインリストに基づいて行う。

3. 治験薬の安全性プロファイルの改訂は、治験依頼者の安全性評価チームによる医学専門的な評価に基づいて、その要否を判断する。

治験薬の安全性プロファイルは、開発段階のマイルストーン時（Phase IIa 後の Proof of concept が確認された時点、Pivotal study の実施前、承認申請前等）における詳細な評価に基づいて更新する。開発のマイルストーン時に加え、試験実施中の定期的な Aggregate Data（集積情報）評価、及び少なくとも年 1 回の DSUR のタイミングで更新の必要性を検討する。

医療機関への定期伝達時には、「治験責任医師へのガイダンス」を更新する必要がないと判断された場合でも、その旨を医療機関に報告する。

開発段階のマイルストーン時で評価された安全性プロファイルは、申請時の使用上の注意案に反映され、承認後の使用上の注意（CCSI 等）へ継承される。

V.3.3.2 被験者への伝達（同意）

1. 同意説明文書には、「治験責任医師へのガイダンス」に記載されている副作用は記載する。

「治験責任医師へのガイダンス」に記載されていなくても、被験者の意思に影響を及ぼすと考えられる副作用（例えば、重篤な副作用、生活の質に影響を及ぼす可能性のある副作用など）は同意説明文書に記載する。

「治験責任医師へのガイダンス」に新たな副作用が記載された場合は、同意説明文書を改訂する。

V.4 医薬品安全性監視計画の策定に関する考慮点

特定した安全性検討事項に応じて最適な目的、重要性、結果の精度・情報量と適時性・迅速性のバランスの取れた医薬品安全性監視計画を策定する。重要な特定されたリスクについては、ベネフィット・リスクバランスが維持されているかを監視すると共に、ベネフィット・リスクバランス改善のためにどのような背景の患者群で何時発現しやすいかなど、リスク因子や発現状況を製造販売後に把握して医療関係者へ伝達する。重要な潜在的リスクについては市販後において顕在化の有無を継続的に監視し、顕在化した場合は早期に把握して適切な措置を講じことができる監視計画を策定する必要がある。

重要な不足情報については、それが当該医薬品のリスクなのか確認することや、評価するために十分な情報を集積するための医薬品安全性監視活動に重点を置いて計画を策定する。

策定にあたっては、これまでの経験を活かしつつも、先例にこだわることなく医薬品のリスクと講じる安全対策の関係が明確になる科学的な判断に基づく対応を行う必要がある。特に追加の安全性監視計画は、リスク情報等の収集評価を通じリスクあるいはリスクを軽減する条件の特定及び管理等、正しく設定された目的を満たすものでなければならないが、従来 GPSP 下で実施されてきた製造販売後調査の中には、その目的を達成するための計画が十分でないケースも認められた。製造販売後調査の策定にあたって重要なのは、ただ漠然とそれを選択することではなく、その目的に対する能力（迅速性、検出力、過少評価、比較妥当性等）の問題点を明確にした上で実施されるべきことである。

V.4.1 リスクに基づく追加の医薬品安全性監視計画活動として製造販売後調査・試験等を策定する場合までの流れ

リスクに基づき追加の安全性監視計画として製造販売後調査・試験等を策定する場合には、図 1 に示す流れを意識することが望ましい。

Step1（リスクの抽出）：リスクの抽出を行う（詳細は V.1.安全性検討事項の策定を参照）。
Step2（目的の定義（Research question））：ベネフィット・リスクバランスの維持・改善を目的として、どのような Research question を定義付けするかを規定する。Research question とは調査・研究によって実際にどのような答えを得ようとするのかを疑問分の形で表したものである（本稿では Research question の作り方に関しては省略するが、参考書籍としては「福原俊一著. 臨床研究の道標（みちしるべ）—7 つのステップで学ぶ研究デザイン」[1] などがある。）。
Step3（デザインの検討）：設定された目的に応じた適切な STUDY デザインを検討する。
Step4（実施形態の検討）：抽出された STUDY デザイン候補に対して、適切な実施形態を検討する（各 STUDY デザインの特性・長所・短所等については RAD-AR：「市販後安全性研究に関するガイドライン」　改訂　第二版（2006 年 9 月改訂）[2] や平成 17 年 9 月 16 日付薬食審査発第 0916001 号・薬食安発第 0916001 号 [3] 等の関連通知などを参照のこと）。ここでは、目的に応じた STUDY デザインとなっているか？何故、このデザインを選んだのか？規制上、医薬品リスク管理計画の医薬品安全性監視計画（PVP）として実現可能なのか？など、本来あるべき理想と実施上の現実のギ

ャップの原因を埋めるためには、デザインと実施形態の関連、それぞれの PROS/CONS と法的な限界を検討する必要がある。

Step5（デザイン、実施形態の決定）：以上の検討を踏まえ、「安全性検討事項に基づく Research question を解決する STUDY デザインとなっているか？」「規制、コストなども踏まえて現実的に実施可能か」等を総合的に勘案し、最終的な追加の医薬品安全性監視活動としての実施形態を決めていくべきである。

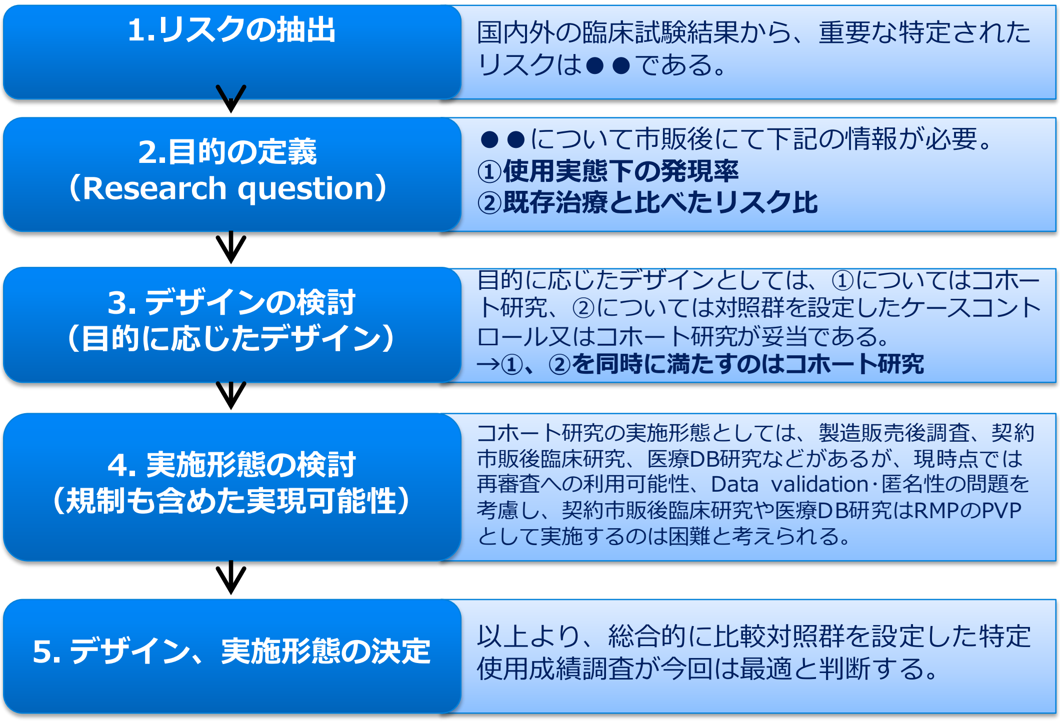

図 1　リスクに基づく安全性監視計画の決定までの流れ（参考例）

1)　福原俊一. 臨床研究の道標（みちしるべ）—7 つのステップで学ぶ研究デザイン. NPO 法人健康医療評価研究機構(iHope); 2013 年 3 月 15 日.

2)　市販後安全性研究に関するガイドライン. 第二版. 薬剤疫学部会, 海外情報研究会, RAD-AR; 平成 18 年 9 月. http://www.rad-ar.or.jp/pharmacoepidemiology/guideline/index.html

3)　平成 17 年 9 月 16 日付 薬食審査発第 0916001 号・薬食安発第 0916001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長・厚生労働省医薬食品局安全対策課長連名通知「医薬品安全性監視の計画について」

Step3 目的に応じたデザインの検討、Step 4 デザインに対する実施形態の検討について検討における留意点を参考までに紹介する。

Step3: 目的に応じたデザインの検討

安全性検討事項に基づき設定した目的に対する、STUDY デザインの特性・留意点について以下の表に示す。目的に応じた STUDY デザインの検討については、RAD-AR による「市販後安全性研

究に関するガイドライン」　改訂　第二版（2006 年 9 月改訂）[2)]及び大橋ら（PMS 検討会）による「PMS の研究課題と研究方法の対応」[4)]も参考にされたい。

ここでは、果たすべき目的と STUDY デザインの長所・限界点等について熟考し、最適なデザインを選択する必要がある。

表　目的に対する STUDY デザインの特性・留意点

		デザイン				
目的（分類）	目的（例）	一群コホート研究	対照群のあるコホート研究	ケース・コントロール研究	ランダム化比較試験	自発報告を含む症例集積検討
未知・重篤AE/ADR症例等の発見	未知の副作用を発見する。	○	○	×	×	○
AE/ADRのプロファイル～発現頻度と経時変化	発現状況（報告数，発現率，重篤症例の割合，好発時期）を記述する	○ 調査方法の工夫により、発現率の過少報告を防ぐ工夫も検討する。	○	△ 報告された事象の重篤分布や好発時期等はわかるが，分母情報が無いため発現率等の算出は不可	◎	△ 報告された事象の重篤分布や好発時期等はわかるが，分母情報が無いため発現率等の算出は不可
	使用実態下における発現率を推定する。	○	○	× 発現率の算出は不可	× 使用実態下とは異なる	× 発現率の算出は不可
使用実態の把握と適正性評価	患者選択、用法用量等の適切性を確認する。	○	○	△ ケース患者のみの把握	× 使用実態下とは異なる	△ 報告された事象の患者のみの把握
因果関係仮説の生成	リスクの可能性検出と安全性に影響を与えると考えられる要因（リスク因子）を探索的に抽出する。	△ 仮説の種類により可能な場合不可能な場合がある。	○	○	× 仮説生成のために実施することはない	◎ 情報量としては少ないかもしれないが即時性が高い
因果関係仮説の強化（検証）～リスクの定量化	検討事象に対する本剤のリスクの有無及びその程度を同定する。	△ 疾患起因か薬剤起因かまではわからない	○	○	◎ 未知の交絡制御・バイアスコントロールの観点から比精度が高い	× 分母情報が無くリスクの同定までは適さない
	安全性に影響を与えると考えられる要因（リスク因子）を同定する。	△ 疾患起因か薬剤起因かまではわからない	○	○	◎ 未知の交絡制御・バイアスコントロールの観点から比精度が高い	× 分母情報が無くリスクの同定までは適さない
長期の予後	長期間投与による遅発性のリスクや時間非依存的リスクの可能性のある事象を発見する（仮説の生成）	○	○	○	○	△ 副作用と認識して報告されにくい可能性がある（報告バイアス）
	特定事象の長期間投与による遅発性のリスク・時間非依存的リスクの有無及びその程度を同定する。（仮説の強化・検証）	△ 疾患起因か薬剤起因かまではわからない	○	○	◎	× 分母情報が無くリスクの同定までは適さない
特殊背景を有する患者の安全性情報の把握	妊婦，肝障害，腎障害患者等における事象発現率を推定する。	○	○	× 発現率の算出は不可	○	× 発現率の算出は不可
	妊婦，肝障害，腎障害患者等における本剤のリスクの有無及びその程度を同定する。	△ 疾患起因か薬剤起因かまではわからない	○	○	○	× 分母情報が無くリスクの同定までは適さない
併用療法～有効性安全性（含相互作用）	相互作用を起こし得る併用用法の有無及びその相加・相乗効果を同定する。	△ 疾患起因か薬剤起因かまではわからない	○	○	◎	× 分母情報が無くリスクの同定までは適さない

（◎第一選択　○推奨される　△状況により可能　×不適格）

4)　大橋 靖雄. 特集／わが国における PMS の今後のあり方 PMS 検討会の 1 年（経過報告）: PMS 検討会. 薬剤疫学. 2003 Sept; 8(1): 1-2.

Step4：デザインに対する実施形態の検討

Step3 の表に示した STUDY デザインに対して、その実施形態として、これまでの事例の概要並びに留意点について以下の表に示す。この表は各列の間で同じ調査を行えることを示すものではなく、例えば一群コホート研究の場合、GPSP の単群調査と医療データベース研究（医療 DB 研究）とではコホートの設定（抽出条件）、収集できる情報等が全く異なる点に注意が必要である。

成川らの研究[5]によると企業が実施した 586 の使用成績調査の中で比較群ありの調査は 13 件あったと報告されている。したがって、通常よく実施されている単群の（特定）使用成績調査ありきの議論ではなく、研究目的によって比較群を設けた STUDY デザインが妥当であると判断された際には、どのようにすれば実施可能かについて深く検討し、実施していくことが重要である。

表　各 STUDY デザインに対する実施形態の事例の有無及び留意点

		実施形態					
		GPSP		GPSP+GCP	その他		
		単群の調査	比較対照群を置いた調査	製造販売後臨床試験	医療 DB 研究	研究者主導臨床研究	契約市販後臨床研究
デザイン	一群コホート研究	通常よく実施される形態（大部分の使用成績調査[5]）		通常実施されている。	可能	可能	可能
	対照群のあるコホート研究（i.e. 非投与群、既存類薬群、研究対象薬剤の適応症の患者を全て登録）		事例あり[5]	（介入下）事例あり[6]	可能	可能	可能
	ケース・コントロール研究	対象イベントが薬なし下では起り得ない事象のときのみ可能	理論的には可能だが事例不明	（介入下）事例あり[5]	可能	理論的には可能だが事例不明	理論的には可能だが事例不明
	ランダム化比較試験			通常実施されている。		通常実施されている。	通常実施されている。

5) 成川衛. 厚生労働科学研究費補助金「医薬品リスク管理計画制度の着実かつ効果的な実施のための基盤的研究」平成 24 年度総括研究報告書

6) 平成 18 年 10 月 19 日平成 18 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料 No.2 非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ結果報告書 http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/10/dl/s1019-5b.pdf

※契約市販後臨床研究の定義

ここでは、委受託契約に基づく臨床研究として、製造販売業者が再評価や再審査に関係なく自主的に実施する調査・研究等を医療機関、医療担当者に委託し、その対価として研究費等を支払う研究のことを指す。

● 実施形態ごとの特性、制約

各実施形態に対する特性と制約について、以下の表に記載する。各 STUDY デザインに対して、どのような形態で実施すべきかについては、科学性だけでなく各種規制上の制約、インフラ等を加味して最適な形態で実施すべきである。

例えば、再審査申請資料への利用に対して、契約市販後臨床研究や医療 DB 研究などの結果は研究報告としては利用可能であるが、GPSP/GCP 下での実施が困難なことから追加の医薬品安全性監視活動としての J-RMP 中の記載としては現時点では認められない可能性がある（後述の「参考 3：医療 DB 研究に関する今後の期待」も参照）。追加の監視計画の必要性、重要性も考慮した上で、その他、医療 DB 研究に関する個人情報法の取り扱いや、副作用報告の必要性、倫理審査委員会への付議など含め、我が国の規制やインフラが整えば解決できる課題もあるため、それらの動きに注視する必要がある。

ここまでの検討の結果、目的、重要性・必要性、時期・適時性、実施可能性の観点から選定された STUDY デザインについて、再度、目的に対して必要な能力を満たしているかを評価すべきである。重要なのは調査を実施することではない。例えば重要な特定されたリスクについてリスク要因の探索を目的とするが、選定したデザインで得られる当該副作用症例が数例しか期待できない場合は、調査によるのではなく、自発報告症例の集積レビューがより有効な場合もある。

表　実施形態ごとの特性と制約

		再審査申請資料への利用	当局への副作用報告の必要性	第三者性の担保（透明性・倫理審査等含む）	事象・診断の妥当性	費用	医療現場への負担	社内調整（組織・教育）	他社調整	その他
GVP/GPSP	単群の調査	○	有	× 企業主体の調査	○ （第3者機関を使って事象の評価を行う事例あり[7]）	大 3,000 例を収集する調査では人件費を除いても1 調査当たり1億5,000万円とも言われている[8]	大	○ 通常よく実施される形態のためノウハウあり	不要	発現率を測定することはできるが，対照群を設けていないため，関連性を証明することはできない。
GVP/GPSP	比較対照群を置いた調査	○	有 他社薬剤の情報については事前に他社と取り決めをする必要がある	× 企業主体の調査	○	大 （単群より例数増加の分負担増の可能性）	大 （単群より例数増加の分負担増の可能性）	×（経験小） 他社品の情報も収集することによる他部門との調整や社内教育が必要	要 調査の実施，対照群にかかる有害事象の手続き，調査結果の取り扱い等に対し，事前に他社へ連絡し了承を得る必要がある。	症例選択に対し，恣意性によるバイアスが混入する可能性がある（製品プロモーションと同時にMRが情報収集するため）
GPSP+GCP	製造販売後臨床試験	○	有 他社薬剤の情報については事前に他社と取り決めをする必要がある	○ 企業主体だが，通常は独立した第三者機関を設置することが多い。	◎ 診断基準や画像判定基準等を統一し，厳密に定義できる	特大 一般的には観察的調査より費用はかかる	大	○ 通常実施される形態の一つのためノウハウあり	要（対照群を設ける場合） 試験の実施，対照群にかかる有害事象の手続き，試験結果の取り扱い等に対し，事前に他社へ連絡し了承を得る必要がある。	
その他	DB研究	× 現状は研究報告としてのみ	不明 ＤＢ研究で知り得た副作用等は副作用自発報告するべきか否か結論は出ていない	△ 第三者機関や倫理審査の申請等に関する整備が整っていない	× 「レセプト病名」や治療の対象とならない未記載病名の存在並びに記載がバリデートされていない可能性がある	小 一般的に数百～数千万円規模	小 ２次データの利用のため	× 疫学的スキルに加えそのデータに適したハンドリング技術を要する	不明	２次利用のため，入手したいデータ自体が無い可能性がある（症例数やアウトカム・調整因子の項目，データ期間などによる制限）
その他	研究者主導臨床研究	× 現状は研究報告としてのみ	知り得た場合は報告	○	不明	不明	不明	不明	不明	企業が研究に対してコントロールできない
その他	契約市販後臨床研究	× 現状は研究報告としてのみ	△ Solicited Sources(依頼に基づく非自発的な情報源)（ICH E2D）と同様の取り扱いとなる場合がある。	○ 委託事務局及び契約範囲による	不明 委託事務局及び契約範囲にもよる	不明	不明	△	要（対照群を設ける場合） 研究の実施，対照群にかかる有害事象の手続き，研究結果の取り扱い等に対し，事前に他社へ連絡し了承を得る必要がある。	GVP対応は可だが，GPSP対応は困難な場合が多い

7) Nakagawa K, Kudoh S, Ohe Y, et al. Postmarketing Surveillance Study of Erlotinib in Japanese Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)-An Interim Analysis of 3488 Patients (POLARSTAR) [published online ahead of print May 17, 2012]. J Thorac Oncol. http://journals.lww.com/jto/toc/publishahead, DOI: 10.1097/JTO.0b013e3182598abb.

8) 薬剤疫学 Jpn J Pharmacoepidemiol 2009 June; 14(1): 53

V.5 リスク最小化計画の策定に関する考慮点

特定した安全性検討事項に応じて最適なリスク最小化計画を策定する。

重要な特定されたリスクについては、いかにそのリスクを最小化するかが重要であることから、通常のリスク最小化活動である使用上の注意での注意喚起はもとより、適正使用のための資材の配布や専門医による処方に限定する等の追加のリスク最小化活動が必要かどうか検討する。

リスク最小化計画の策定の判断手順例

1. 安全性検討事項の特定
2. 重要なリスクのうち、医療関係者に提供しなければならない情報は何か？
3. リスク最小化活動の方法論として何が適切か？
4. 実行可能性の検討
5. 追加のリスク最小化計画の策定

追加のリスク最小化活動の有効性については評価を行っていく必要があり、EU GVP Module XVI などを参考に評価方法（プロセス指標、アウトカム指標）についても、あらかじめ検討しておく必要がある。本項については、詳細は割愛するが、本手引きの次回改訂時以降に、今後の追加情報等により更新を行う予定である。

VI.　承認後の J-RMP の評価

VI.1 製造販売後の安全性情報の評価の対象となる情報

全ての安全性情報が評価の対象となり得る。以下に例を示すがこれに限らない。

- 個別症例報告
- 個別症例報告の累積結果
- 製造販売後調査等の結果
- 文献・学会情報
- 国内外の措置情報
- 海外本社又は海外提携会社が作成した文書。例えば、CCDS、PSUR、PBRER、(Global/Core) RMP、EU-RMP、REMS

VI.2 安全性情報の評価のタイミング

安全性情報の評価は定期的又は随時行われる。

VI.2.1　定期的な安全性情報の評価

安全性定期報告作成のタイミングあるいは別途定めた定期的なタイミング等、各社の実情に応じて検討されるが、主に個別症例の集積状況に基づく、安全性情報の評価が該当する。

シグナルについては、IX.3 シグナル検出の留意事項の項参照。

VI.2.2　随時の安全性情報の評価

患者の安全性、ベネフィット・リスクバランスに直ちに影響を及ぼす可能性がある情報を入手した場合などに行う評価が該当する。

VI.3 安全性検討事項の見直し

医薬品の製造販売業者は、ICH E2E ガイドラインに基づき、常に当該医薬品の安全性検討事項について見直しを行う必要がある。製造販売後の医薬品安全性監視活動等の結果として、新たな安全性の懸念が判明したときは、速やかに安全性検討事項の内容を見直す。安全性検討事項を変更するときは、医薬品リスク管理計画の見直しを行い、医薬品リスク管理計画書をはじめとした関連する文書を整備する等、必要な措置を行う。

〔**RMP 指針**〕

VI.4 医薬品安全性監視活動の結果、リスク最小化活動の評価の留意事項

各医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動については、医薬品リスク管理計画に基づき、実施状況及び得られた結果についての評価を、その節目となる時期に適切に行う。評価の際には、医薬品リスク管理計画に基づいて実施された各活動から得られた情報を踏まえて、医薬品のベネフィット・リスクバランスに関する評価及び考察も行う。

〔**RMP 指針**〕

1. 評価の節目となる時期の設定時の留意事項

(ア) 節目となる予定の時期は、各医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動ごとに設定する。例えば、一つの活動で複数の安全性検討事項に関する検討を行う場合には、それぞれの安全性検討事項に関する目標を適切な時期に達成することができるように、各安全性検討事項に対応した節目となる評価又は報告の予定の時期を設定し、活動全体の進捗状況及び個別の安全性検討事項に係る進捗状況を管理できるようにする。

〔**RMP 指針**〕

(イ) 節目となる予定の時期を設定するに当たって考慮する点として、例えば以下の事項が挙げられる。

A) 有害事象について事前に設定しておいた頻度を十分な信頼性をもって検出できるようになる時期はいつか

B) 有害事象の発現に影響を及ぼすリスク因子を十分な正確さで評価できるようになる時期はいつか

C) 実施中又は実施を計画している医薬品安全性監視活動の結果を利用することができるようになる時期はいつか

D) リスク最小化活動の対象としている安全性検討事項に関する臨床上及び保健衛生上の重要性が評価できるようになる時期はいつか（安全性検討事項が非常に重要なものである場合には、リスク最小化活動の効果について、その評価をより早期に、かつ、頻繁に行うこと）

〔**RMP 指針**〕

2. 新医薬品の再審査期間中に安全性検討事項が新たに示された際や適応追加の場合には、再審査申請までにマイルストーンを設定することが困難なことも予想される。状況に応じて、節目の時期を再審査終了後に設定することも差し支えない。必要により、総合機構に相談する。

〔**平成 24 年 7 月 3 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課・審査管理課**
医薬品リスク管理計画ガイダンス（案）に対するご意見募集の結果について〕

3. 対象疾患、投与対象の患者群の特性等を考慮した上で、個々の事例に応じてリスク因子を十分な正確さで評価検討する必要がある。

〔平成 24 年 7 月 3 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課・審査管理課

医薬品リスク管理計画ガイダンス（案）に対するご意見募集の結果について〕

4. 医薬品の製造販売後に、法第 77 条の 4 の 2 に基づく副作用等報告による情報が集積され、新たに重篤又は致死的な副作用等が判明するなど、新たな安全性の懸念が判明し、安全性検討事項が変更されることがある。この場合において、追加のリスク最小化活動が実施された場合には、そのリスク最小化活動の効果の評価のために追加の医薬品安全性監視活動の必要性も検討する。

〔RMP 指針〕

VI.5 評価結果の記録の作成と保管

医薬品の製造販売業者は、ICH E2E ガイドラインに基づき、常に当該医薬品の安全性検討事項について見直しを行う必要がある。製造販売後の医薬品安全性監視活動等の結果として、新たな安全性の懸念が判明したときは、速やかに安全性検討事項の内容を見直す。安全性検討事項を変更するときは、医薬品リスク管理計画の見直しを行い、医薬品リスク管理計画書をはじめとした関連する文書を整備する等、必要な措置を行う。

〔RMP 指針〕

なお、添付文書改訂など安全確保措置の検討時には、並行して重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクへの変更など J-RMP 改訂の要否について検討し記録を残す。また、添付文書改訂時に J-RMP 改訂が不要と判断される場合がある。その場合においても J-RMP 改訂不要と判断した記録を残す。

J-RMP の評価結果の記録には以下の事項を盛り込むことが望まれる。

- 各活動の評価結果
- 評価時期
- 安全性検討事項の見直しの要否及び見直しが必要な場合はその内容
- 各活動の見直しの要否及び見直しが必要な場合はその内容

評価結果の記録については、各社手順書等で手順を定め、これらの結果について適切に保存する必要がある。

VI.6 ベネフィット・リスクバランス評価

J-RMP の評価の際には、医薬品リスク管理計画に基づいて実施された各活動から得られた情報を踏まえて、医薬品のベネフィット・リスクバランスに関する評価及び考察も行う。

〔RMP 指針〕

医薬品の製造販売承認が行われた際には、承認済みの製品情報に準拠して使用する場合には医薬品のベネフィットがそのリスクを上回るという結論に達したことを意味する。製造販売後に医薬品に関して新しい情報が明らかになると共に、ベネフィットが引き続きリスクを上回るか否かを判断するため、及びリスク最小化活動（例えば、添付文書の変更、処方者への情報伝達又はその他の措置）を通じてベネフィット・リスク関係を改善する措置が必要か否かを検討するためにベネフィット・リスク評価を実施する必要がある。

市販後のベネフィット・リスク評価の参考資料として製薬協医薬品評価委員会データサイエンス部会タスクフォース 1 が作成・公表した「情報の不確かさを考慮した市販後のベネフィット・リスク再評価―PBRER のフレームワークとしての応用― （2014 年 3 月版）」がある。

VII.　J-RMP の記載要領、記載例

VII.1 適用範囲

　後発医薬品及びバイオ後続品を含む医療用医薬品を対象とする。具体的には、以下に示す時点において医薬品リスク管理計画の策定を検討する。

○ 新医薬品の承認申請を行おうとする時点

○バイオ後続品の承認申請を行おうとする時点

○ 追加の医薬品安全性監視活動又は追加のリスク最小化活動が実施されている先発医薬品に対する後発医薬品の承認申請を行おうとする時点

○ 医薬品の製造販売後において、新たな安全性の懸念が判明した時点

〔RMP 指針〕

　上述の「新医薬品」とは、再審査期間の付与の有無にかかわらず、新医薬品の承認申請時には医薬品リスク管理計画書の提出が必要である。なお、ここでいう新医薬品は、原則として「医薬品の承認申請について」（平成17年3月31日付け薬食発第0331015号厚生労働省医薬食品局長通知）でいう新有効成分含有医薬品、新医療用配合剤、新投与経路医薬品、新効能医薬品、新剤型医薬品及び新用量医薬品が該当するが、必要に応じて事前に総合機構に相談すること。

〔平成 24 年 9 月 7 日付 事務連絡
医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）について Q&A12 より一部改変〕

VII.2 記載にあたっての全般的な留意事項

　(1)医薬品リスク管理計画書は、別紙様式により作成すること。

　(2)医薬品リスク管理計画書は、一つの有効成分であれば、効能・効果、用法・用量、剤型、投与経路等の異なる製剤について、一つの計画書を作成することでも差し支えないこと。

　(3)複数の製造販売業者が共同で医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施する場合には、連名で医薬品リスク管理計画書を提出しても差し支えないこと。その際、記載事項が品目により異なる場合においても同一の欄に、品目ごとの違いがわかるように記載すること。

〔平成 24 年 4 月 26 日付 薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号
（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号通知により一部改正）〕

　また、下記の点についても留意されたい。

○　用紙の大きさは日本工業規格 A4 とすること。

○　記載欄に記載事項の全てを記載できない場合には、その欄に「別紙○のとおり」と記載し、別紙を添付しても差し支えないこと。

○　計画書の各項目について、該当する事項がない場合には、その旨を記載することで差し支えないこと。

○　本計画書の案を承認申請の資料として提出する場合には、その時点での実施計画書及び資材の案の概要を併せて提出することが望ましいこと。

○　承認申請の時点以外で本計画書の案を提出する場合には、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動に関する実施計画書及び資材の案を作成し、併せて提出すること。

〔平成 24 年 4 月 26 日付 薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号

（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号･薬食安発 0304 第 1 号通知により一部改正）〕

一つの有効成分で効能・効果、用法・用量、剤型、投与経路等の異なる製剤において、効能等により安全性検討事項が異なる場合、一つの医薬品リスク管理計画書を作成し、注釈を用いる等して、効能等により安全性検討事項の内容が異なることが分かるように記載すること。ただし、効能等により安全性検討事項が大きく異なる場合は、医薬品リスク管理計画書を分けて作成することも可能である。

〔平成 25 年 3 月 6 日付 事務連絡
医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）その 2 について Q&A5 より一部改変〕

その他

※新医薬品の承認申請を行う場合などで、海外規制当局に提出している医薬品リスク管理計画書（RMP）がある場合、J-RMP（案）との差異の一覧表での提出、並びに差異がある場合についてはその理由について説明を求められることがある。

〔各社経験に基づく自主ガイダンス〕

注）各社の経験等を踏まえたガイダンスとして、出典が通知ではない記載については、文章の冒頭に※を記載した。以降同様。

VII.3 本記載事例に使用した薬剤の医薬品リスク管理計画全体像

これ以降の章では、J-RMP の記載事例と記載要領を示すが，本章では本記載事例に使用した薬剤の医薬品リスク管理計画全体像を示す。後述の記載事例（VII.3~VII.11）では、適応症△△の初回承認取得時に J-RMP を作成し、その後適応症：●●の追加承認取得時に J-RMP を改訂した薬剤を想定して作成している。

本記載事例における安全性検討事項、医薬品安全性監視計画、リスク最小化計画は以下のとおりである。

表　安全性検討事項、有効性に関する検討事項注)

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	**重要な潜在的リスク**	**重要な不足情報**
✓ 過敏症関連事象 ✓ 感染症 ✓ 高血圧 ✓ 消化管穿孔（適応症：●●）	✓ 悪性腫瘍 ✓ 間質性肺炎	✓ 長期投与における安全性
有効性に関する検討事項		
✓ 長期投与における有効性	✓ ●●患者における有効性	

注）消化管穿孔については適応症：●●のみにおける重要な特定されたリスクであり、それ以外の事象は適応症を問わない共通のリスクである。

表　医薬品安全性監視計画、リスク最小化計画

医薬品安全性監視計画	リスク最小化計画
通常の医薬品安全性監視活動 ✓ 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	**通常のリスク最小化活動** ✓ 添付文書の作成（改訂） ✓ 患者向医薬品ガイド
追加の医薬品安全性監視活動 ✓ 市販直後調査（適応症：△△） ✓ 市販直後調査（適応症：●●） ✓ 特定使用成績調査（長期観察）（適応症：△△）注) ✓ 比較対照群を設定した特定使用成績調査（ネステッド・ケースコントロール研究）（適応症：●●） ✓ 製造販売後臨床試験（継続投与試験）注)	**追加のリスク最小化活動** ✓ 市販直後調査（適応症：△△） ✓ 市販直後調査（適応症：●●） ✓ 医療従事者への情報提供（適正使用ガイド） ✓ 患者への情報提供 ✓ 使用条件の設定 ✓ 投与患者の慎重な選定 ✓ 表示、容器、包装の工夫 ✓ 企業ホームページによる本剤の副作用発現状況の公表

注）有効性に関する調査・試験

表　安全性検討事項、有効性に関する検討事項と、対応する追加の医薬品安全性監視活動

		市販直後調査（適応症：△△）	市販直後調査（適応症：●●）	特定使用成績調査（長期観察）（適応症：△△）	比較対照群を設定した特定使用成績調査（ネステッド・ケースコントロール研究）（適応症：●●）	製造販売後臨床試験（継続投与試験）
重要な特定されたリスク	過敏症関連事象	○	○	○*	—	—
	感染症	○	○	○*	—	—
	高血圧	○	○	—	—	—
	消化管穿孔（適応症：●●）	—	○	—	○	—
重要な潜在的リスク	悪性腫瘍	—	—	○*	—	—
	間質性肺炎	○	○	○*	—	—
重要な不足情報	長期投与における安全性	—	—	○	—	—
有効性		○	○	○	—	○

○評価項目　*重点調査項目

表　安全性検討事項と対応する追加のリスク最小化活動[注)]

		市販直後調査（適応症：△△）	市販直後調査（適応症：●●）	医療従事者への情報提供（適正使用ガイド）	患者への情報提供	企業ホームページによる本剤の副作用発現状況の公表	使用条件の設定	投与患者の慎重な選定
重要な特定されたリスク	過敏症関連事象	○	○	○	○	○	○	○
	感染症	○	○	○	○	○	—	○
	高血圧	○	○	○	○	○	—	—
	消化管穿孔（適応症：●●）	—	○	○	○	○	—	○
重要な潜在的リスク	悪性腫瘍	—	—	○	—	○	—	—
	間質性肺炎	○	○	○	—	○	—	—
重要な不足情報	長期投与における安全性	—	—	—	—	—	—	—

○：対象項目

注）表示、容器、包装の工夫は安全性検討事項に記載しているリスク以外の理由によるリスク最小化活動のため本表に記載しなかった。

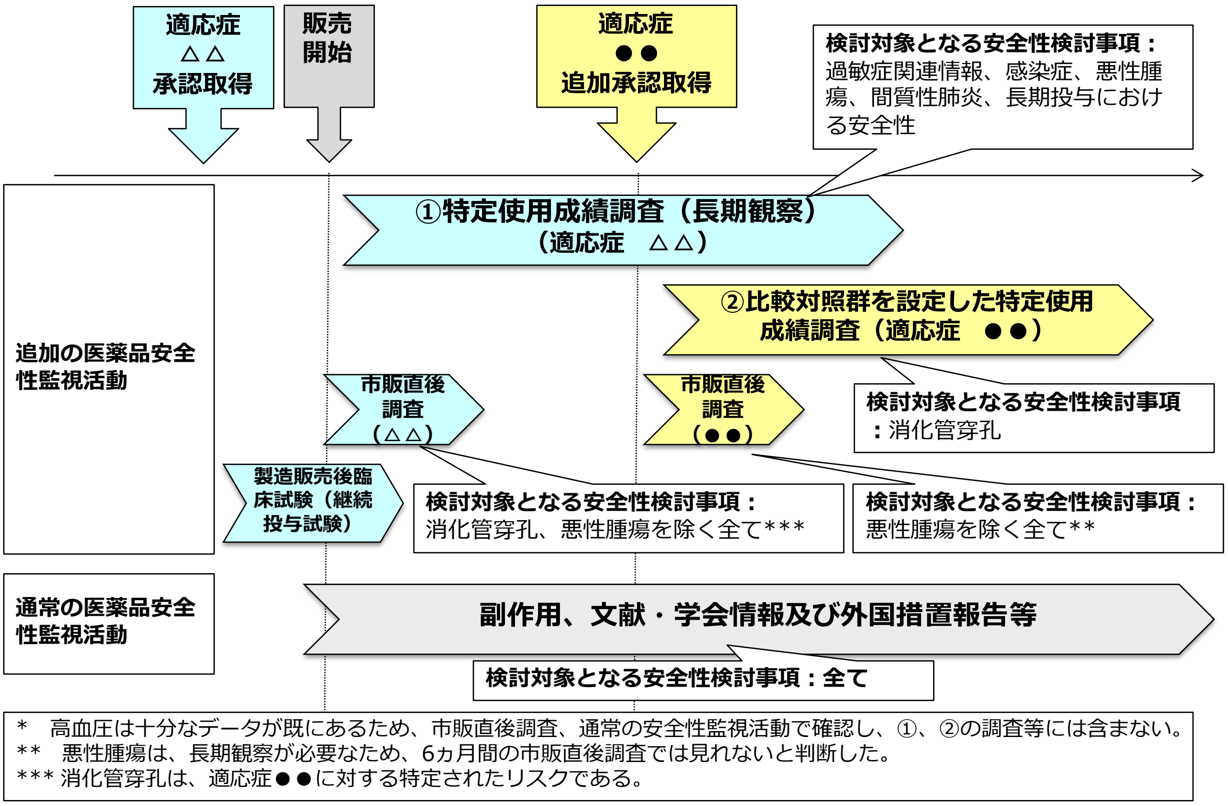

図　医薬品安全性監視計画の全体像

VII.4 本記載事例における医薬品安全性監視活動の検討経緯（一例）

追加の医薬品安全性監視活動としての製造販売後調査（使用成績調査、特定使用成績調査等）は、安全性検討事項に基づく Research question に適切に答えるために設定されるべきものである。その検討の際には、目的、必要な精度、適時性に対して最適なデザインに加えて、即時性、コスト、規制対応を含めた実施形態の検討など、多様な要因を考慮する必要がある。しかしながら、通知上、現行の J-RMP においては、概要を簡潔に記載することが求められており、こうした詳細な検討経緯等を本計画書に記載することは困難である。そのような理由から本稿の特定使用成績調査等の記載事例には経緯を含めていないが、従来型の特定使用成績調査を漫然と実施するという思考のもと記載したものではない。

そこで、そのような誤解を避けるため、本稿では補足的に検討経緯の一例として、安全性検討事項に基づく Research Question の設定、STUDY デザインの検討、実施形態の選択の経緯についても紹介する。各企業における検討プロセスの一助となれば幸いである。

本記載事例に用いている薬剤の医薬品リスク管理計画では、追加の医薬品安全性監視活動として、2 つの製造販売後調査（1.特定使用成績調査（長期観察）、2.比較対照群を設定した特定使用成績調査（ネステッド・ケースコントロール研究）（適応症：●●）と、製造販売後臨床試験（継続投与試験）を設定している。このうち、3.製造販売後臨床試験（継続投与試験）については治験から継続されている試験であることから、2 つの製造販売後調査に焦点を当てた検討経緯の一例を以下に紹介する。

1.特定使用成績調査（長期観察）の設定に至るまでの検討経緯

適応症△△（最初の承認）の承認取得後に実施した特定使用成績調査（長期観察）の事例である。

Step1.リスクの抽出

最初の Step では、各リスクの抽出とその Research question を規定する。本事例では、最初の承認取得時における安全性検討事項として、重要な特定されたリスクが 3 つ、重要な潜在的リスクが 2 つ、重要な不足情報が 1 つ、有効性に関する検討事項が 1 つ設定された（消化管穿孔は次の承認取得時に新たに追加されたリスク（次章参照））。こうした複数の安全性検討事項が存在するのは大部分の新製品では通常認められるものである。

Step2.目的（Research question）の定義

各安全性検討事項、有効性に関する検討事項についてこれまでに得られている情報を踏まえて、市販後に必要な情報を整理した結果、高血圧以外の安全性検討事項については、「使用実態下の副作用発現率」（臨床試験における発現率との違いの評価等）、「副作用発現リスク因子」（発現を予測・予防可能なリスク因子はあるか　等）、「副作用の好発時期」（何時、どの程度の期間副作用の発現に注意が必要か　等）、「長期投与における安全性」、「長期投与における有効性」がResearch question として抽出された（以下の表の医薬品安全性監視活動の選択理由参照）。本事例

における重要な特定されたリスクのうち高血圧については十分な情報が既に得られているため、製造販売後調査などの追加の医薬品安全性監視活動を設定する必要はないとこの時点で判断した。

Step3.目的（Research question）に応じた STUDY デザインの検討

本 Step では、上記 Step2 で設定された目的に対して、適切な STUDY デザインを検討する。V.4.1 の Step3「表 目的に対する STUDY デザインの特性・留意点」を参考に、目的に対して妥当な STUDY デザインを検討した結果を以下の表にまとめる。

目的ごとに複数の STUDY を実施することも理論的には可能であるが、新薬として承認直後であることを踏まえると、STUDY 間での症例の取り合い、コスト等を含めた実現性の観点より、実際上はコアとなる 1 つの STUDY を設定し、Research question を解明することも念頭においた。

ケースコントロール研究は、使用実態下における副作用発現率を見ることができないことを踏まえると、この時点で除外した（ネステッド・ケースコントロール研究は、コホート研究に含めるものとした）。また、ランダム化比較試験では、発現率はわかるが使用実態下のものを見るのには適さないため除外した。

以上により、目的に応じた STUDY デザイン候補としては、この時点で単群コホート研究、比較対照群を設定したコホート研究の 2 つのデザインに絞られた。

表　目的（Research question）と該当する STUDY デザイン

目的	該当する STUDY デザイン
使用実態下の発現率	**A.単群コホート研究** **B.比較対照群を設定したコホート研究**
発現リスク因子	**A.単群コホート研究（ただし、リスク因子が本剤によるものか原疾患によるものかは不明）** **B.比較対照群を設定したコホート研究** C.ケースコントロール研究 D.ランダム化臨床試験
副作用の好発時期	**A.単群コホート研究** **B.比較対照群を設定したコホート研究** C.ケースコントロール研究 D.ランダム化臨床試験
長期投与における安全性	**A.単群コホート研究** **B.比較対照群を設定したコホート研究** D.ランダム化臨床試験
長期投与における有効性	**A.単群コホート研究** **B.比較対照群を設定したコホート研究** D.ランダム化臨床試験

Step4. STUDY 実施形態の検討

本 Step では、上記 Step3 で抽出された STUDY デザイン候補に対して、適切な実施形態を検討する。

V.4.1 の Step4「表　各 STUDY デザインに対する実施形態の事例の有無及び留意点」を参考に、単群コホート研究、比較対照群を置いたコホート研究それぞれについて実施形態を以下の表にまとめる。

表　STUDY デザイン候補とそれに該当する実施形態

STUDY	該当する実施形態
A.単群コホート研究	①　単群の（特定）使用成績調査（GPSP） ②　製造販売後臨床試験（GPSP＋GCP） ③　医療 DB 研究 ④　医師主導臨床研究 ⑤　契約臨床研究
B.比較対照群を設定したコホート研究	①　比較対照群を設定した（特定）使用成績調査（GPSP） ②　製造販売後臨床試験（GPSP＋GCP） ③　医療 DB 研究 ④　医師主導臨床研究 ⑤　契約臨床研究

STUDY の実施形態の検討

上記 Step4 での表の該当する実施形態について、V.4.1 の Step4「表 実施形態ごとの特性と制約」に示した各実施形態の特性・制約を考慮し、得られる結果、実現可能性などの観点より比較・検討した。この時点で、製造販売後臨床試験、医師主導臨床研究、契約臨床研究、医療 DB 研究については下記の理由から、今回の実施形態からは除外することとした。

②製造販売後臨床試験（GPSP＋GCP）：

バイアスコントロールの観点で優れるが、使用実態下の発現頻度を知りたいこと、必要症例数とその実施コスト（人的、金銭的）を考慮すると、実現が限りなく不可能に近いこと、別の実施形態で実施可能であること（後述）を考慮し、今回は検討の対象外とする。

③医療 DB 研究：

医療 DB 研究については、即時性、コストの観点で優れているものの、今回対象とする安全性検討事項は医療 DB による特定が困難な場合が少なくない。また、現時点では、匿名性、Data Validation の問題・再審査申請資料として活用できるか等が解決されておらず、医薬品リスク管理計画に記載する医薬品安全性監視計画としての実施は現時点では困難と考えられることから、今回は検討の対象外とする。なお、悪性腫瘍については数年にわたる投与後に生じる事象であり、将来、がん登録等の医療 DB が整備された場合、活用について検討を行う必要があると考える。（後述の「参考 3：医療 DB 研究に関する今後の期待」も参照）

④医師主導臨床研究（GCP）：

第三者性の担保という観点で優れているが、現時点では再審査申請資料として活用できるかが不明確であり、本 STUDY の目的と必要症例数を考慮すると、臨床研究の枠組みにおいて、使用実態の代表性を得るのが困難なこと、医療機関の協力、及び実際の症例登録が迅速に行われると考えにくく、今回は検討の対象外とする。

⑤契約臨床研究（GCP）：

第三者性の担保という観点で優れているが、現時点では、再審査申請資料として活用できるかが不明確であり、必要症例数とその実施コスト（金銭的）を考慮すると、今回は検討の対象外とする。

残る選択肢は下記の 2 つの実施形態であり、それぞれの PROS/CONS を以下の表に示す。

①-1 単群の（特定）使用成績調査

①-2 比較対照群を設定した（特定）使用成績調査

表　単群の（特定）使用成績調査と比較対照群を設定した（特定）使用成績調査の PROS/CONS

	PROS	CONS
単群の（特定）使用成績調査（A.単群コホート研究）	✓ 社内外で豊富な実施経験があり実施しやすい。 ✓ 単群ですむため人的・金銭的コストが低くすむ。 ✓ 他社調整の観点等含め，比較対照群を設定した調査より迅速性がある。	✓ 発現頻度はわかるが，リスクの増減の程度が本剤起因かまではわからない ✓ 事象のリスク因子について、疾患起因か薬剤起因かがわからない。 ✓ 他研究の結果を参考値として比較する場合は，異なるコホートのためバイアス混入が大きく比較精度が劣る。
比較対照群を設定した（特定）使用成績調査（B.比較対照群を設定したコホート研究）	✓ 一つの STUDY の中で、他剤と比べたリスク比やオッズ比が把握できる。 ✓ リスク因子が本剤によるものか、疾患によるものかがわかる。	✓ 実施上の障壁に対する指針が不明確 ✓ 1 群のコホート研究よりも経験値が少ない。 ✓ 1 群のコホート研究よりも時間，人的・金銭的コストがかかる ✓ 調査の実施、対照群にかかる有害事象の手続き、調査結果の取り扱い等に対し、事前に他社へ連絡し了承を得る必要がある。 ✓ 他社品の情報も収集することによる社内の調整や教育が必要となる。

1) 成川衛. 厚生労働科学研究費補助金「医薬品リスク管理計画制度の着実かつ効果的な実施のための基盤的研究」平成 24 年度総括研究報告書

2) 市販後安全性研究に関するガイドライン. 第二版. 薬剤疫学部会, 海外情報研究会, RAD-AR; 平成 18 年 9 月.

Step5.上記の PROS/CONS を踏まえ検討した結果、以下の結論に至った。

【結論】

- 豊富な実施経験があり実施が比較的容易であること、悪性腫瘍以外の事象については迅速な収集が期待されることから、単群の特定使用成績調査を実施し、複数のリスクに対する Research question に答えることが適切と考えた。
- ただし、調査の実施、データの考察に当たっては、下記に関する注意が必要である。
  - ✓ 悪性腫瘍は本剤が処方される診療科並びに施設以外で診断及び治療されることが多いと考えられ「情報を持った脱落」となり過少報告となる可能性があり、使用実態の頻度推定にバイアスは生じること（→ハイリスクな患者を多く収集するなどにより目的とする副作用情報を多く収集する工夫の余地がある）
  - ✓ 悪性腫瘍に関して言えば迅速性が高いとは言えないこと

- ✓ 単群の調査であるため、各リスクの発現率の推定後に、リスクの増減の程度が本剤によるものかは不明であり、文献・疫学データとの間接的な比較しか行うことができないこと。

- なお、各リスクを評価した結果、治験時あるいは自然発生率と比べて発現率が著しく高い場合などでは、追加のリスク最小化活動を検討すると共に、調査環境の変化も考慮し比較対照群を含めた安全性監視活動の実施も検討する必要がある。

表　安全性検討事項と追加の医薬品安全性監視活動（記載事例より一部抜粋[注)]）

安全性検討事項	**設定理由**	**医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：**
重要な特定されたリスク： **過敏症関連情報**	海外を含めた全ての第Ⅲ相試験（●×試験、▽□試験）の統合解析において，過敏症関連（MedDRA/J の標準検索式（SMQ）の過敏症（狭域）に含まれる PT）の有害事象発現率は，本剤群●%（●●/●●例）であり、比較対照群●%（●●/●●例）と比べて高くなる傾向が認められている。 また，死亡例が本剤群で●%（●●/●●例）に認められており、発現した場合重篤な転帰を辿ると考えられる。 本剤を含むタンパク製剤の投与により、アレルギー反応へとつながる可能性がある。	・追加の医薬品安全性監視活動 **特定使用成績調査（長期観察）** **【選択理由】** 本剤投与開始後早期に見られる例が殆どであるが、複数回投与後に認められる例も散見されるため、特定使用成績調査（長期観察）にて、過敏症関連事象を重点調査項目に設定し，**発現率，重篤度，好発時期，発現リスク因子等を確認**するため選択した。
重要な特定されたリスク： **感染症**	国内第Ⅲ相試験（●×試験）の本剤群、国際共同第Ⅱ相試験（××試験）で，重篤な感染症（MedDRA/J の SOC（感染症および寄生虫症）に含まれる PT）が，それぞれ●%（●●/●●例），●%（●●/●●例）に認められており、本剤の薬理学的作用からも製造販売後の発症が予測される。また海外製造販売後において、●例の報告があり，致死的な転帰に至った症例も報告されている（●年●月時点）。	・追加の医薬品安全性監視活動 **特定使用成績調査（長期観察）** **【選択理由】** 本剤の作用機序を踏まえると、長期間投与により感染症のリスクが時間依存的に増加する可能性が考えられる。特定使用成績調査（長期観察）にて、感染症を重点調査項目に設定し，**使用実態下の感染症の発現率・重篤度、好発時期及びリスク因子を確認**するため選択した。
重要な特定されたリスク： **高血圧**	国内第Ⅲ相試験（●×試験、▽□試験）の統合解析において，本剤群における高血圧の有害事象発現率は，国内●%（●●/●●例）であり、海外●%（●●/●●例）と比べて高くなる傾向が認められている。また、本剤群における重篤症例、投与中止に至った症例は、それぞれ●%（●●/●●例）●%（●●/●●例）であった。	**本剤による高血圧の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているため、追加の医薬品安全性監視計画は不要 注)**

注）市販直後調査等は省略。詳細な%等は記載していないが、本事例では高血圧は他の重要な特定されたリスクに関する情報と比べて発現率も高く十分な情報が得られているケースとして、過敏症関連情報、感染症等については通常の医薬品安全性監視活動にて監視することとした。状況は製品、個々の事情により異なるため注意すること。

安全性検討事項	設定理由	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
重要な潜在的リスク： **悪性腫瘍**	非臨床試験において悪性腫瘍発現の可能性が示唆されている。また、市販されている類薬においても市販後に悪性腫瘍の発現が認められており，致死的な転帰に至った症例も報告されている。	・追加の医薬品安全性監視活動 **特定使用成績調査（長期観察）** 【選択理由】 本剤による悪性腫瘍の発現頻度は極めて低いと考えられることから、文献調査等での国内外の知見の収集に努める。特定使用成績調査（長期観察）において、**使用実態下における長期投与例での悪性腫瘍の発現率**を確認するため選択した。
重要な潜在的リスク： **間質性肺炎**	国内第Ⅲ相試験（●×試験）において，本剤群における間質性肺炎の有害事象発現率は●%（●●/●●例）であり、プラセボ群●%（●●/●●例）と比べて発現率は大きく差がないものの発現が認められている。また、市販されている類薬において間質性肺炎の発現が認められており、類薬の添付文書で重大な副作用として注意喚起されている。一般的に間質性肺炎は，致死的な転帰に至る可能性がある。	・追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査（長期観察） 【選択理由】 **特定使用成績調査（長期観察）にて、間質性肺炎を重点調査項目に設定し，使用実態下の間質性肺炎の発現率・重篤度、好発時期及びリスク因子**を確認する。得られた情報を基に，新たな安全性監視活動及びリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。
重要な不足情報： **長期投与における安全性**	本剤は、長期間使用することが想定され、長期使用に伴い感染症、悪性腫瘍等の副作用の発現率が増加する可能性が懸念されるが、開発段階では2年を超えて投与された事例はなく、国内における長期使用時の安全性に関する情報が得られていない。	・追加の医薬品安全性監視活動 **特定使用成績調査（長期観察）** 【選択理由】 **使用実態下の長期投与例における有害事象として，特に悪性腫瘍の発現率、好発時期を把握するとともに，長期投与による未知の副作用の発現状況**を確認するため選択した。

有効性に関する検討事項	設定理由	調査・試験の選択理由：
長期投与における有効性 注)	本剤は、長期間使用することが想定されるが、開発段階においては、2年を超えて投与された症例はなく、国内における長期使用時の有効性に関する情報が得られていないため。	2年を超える長期使用時の有効性の検討を目的とし、特定使用成績調査において、安全性に関する評価を行うとともに、**有効性に関する情報も収集**する。

注）長期投与における有効性は、本剤の期待される効果が二次性イベントの予防のように適時評価不能な場合は必要性が考えられるが、臨床検査値、画像、自他覚症状により随時評価可能な場合は必要ないと考えられる。

2.比較対照群を設定した特定使用成績調査（ネステッド・ケースコントロール研究）の設定に至るまでの経緯

一変承認申請により適応拡大を行い、適応症：●●に対する承認取得後に実施した比較対照群を設定した特定使用成績調査の事例である。本調査においては、適応症：●●のみで認められている、重要な特定されたリスク「消化管穿孔」に焦点を当てている。

Step1.リスクの抽出

前章にて、他の安全性検討事項については特定使用成績調査（長期観察）で確認することを設定している。これを踏まえて、本適応症のみで特定されているリスクである、重要な特定されたリスク「消化管穿孔」についてここでは詳細を確認することとした。

Step2.目的（Research question）の定義

消化管穿孔についてこれまでに得られている情報を踏まえて市販後に必要な情報を整理すると、「使用実態下の副作用発現率」（臨床試験における発現率との違いの評価等）、「既存治療と比べてのリスクの程度」（既存治療と比べてどの程度のリスク比であるか 等）、「副作用の好発時期」（何時、どの程度の期間副作用の発現に注意が必要か 等）が Research question として抽出された。

Step3.目的（Research question）に応じた STUDY デザインの検討

V.4.1 の Step3「表　目的に対する STUDY デザインの特性・留意点」を参考に目的に対して妥当な STUDY デザインを検討した結果を以下の表にまとめる。ケースコントロール研究は、使用実態下における発現率を見ることができないことを踏まえると、この時点で除外とする（ネステッド・ケースコントロール研究は、コホート研究に含めるものとする）。

また、ランダム化比較試験では、発現率はわかるが使用実態下のものを見るのには適さないため除外した。

この時点で、STUDY デザイン候補としては、単群コホート研究、比較対照群を設定したコホート研究の 2 つのデザインに絞られた。

表　目的（Research question）と該当する STUDY デザイン

目的	該当する STUDY デザイン
使用実態下の発現率	**A.単群コホート研究** **B.比較対照群を設定したコホート研究**
既存の治療と比べてのリスクの程度	**A.単群コホート研究（結果を他の文献等と比較する）** **B.比較対照群を設定したコホート研究** D.ランダム化臨床試験
発現リスク因子	**A.単群コホート研究（ただし、リスク因子が本剤によるものか原疾患によるものかは不明）** **B.比較対照群を設定したコホート研究** C.ケースコントロール研究 D.ランダム化臨床試験

Step4. STUDY 実施形態の検討

V.4.1 の Step4「表　各 STUDY デザインに対する実施形態の事例の有無及び留意点」を参考に、単群コホート研究、比較対照群を置いたコホート研究それぞれについての実施形態を検討し、結果を以下の表にまとめる。

表　STUDY デザイン候補とそれに該当する実施形態

STUDY	該当する実施形態
A.単群コホート研究	①　単群の（特定）使用成績調査（GPSP） ②　製造販売後臨床試験（GPSP＋GCP） ③　医療 DB 研究 ④　医師主導臨床研究 ⑤　契約臨床研究
B.比較対照群を設定したコホート研究	①　比較対照群を設定した（特定）使用成績調査（GPSP） ②　製造販売後臨床試験（GPSP＋GCP） ③　医療 DB 研究 ④　医師主導臨床研究 ⑤　契約臨床研究

STUDY の実施形態の検討

上記 Step4 での表の該当する実施形態について、V.4.1 の Step4「表 実施形態ごとの特性と制約」の特性を考慮し、製造販売後臨床試験、医師主導臨床研究、契約臨床研究、医療 DB 研究については下記のとおり今回の実施形態からは除外することとした。

②製造販売後臨床試験（GPSP＋GCP）：

バイアスコントロールの観点で優れるが、必要症例数とその実施コスト（人的、金銭的）を考慮すると、実現が限りなく不可能に近く、後述の別の実施形態で実施可能であることを考慮し、**今回は検討の対象外とする。** なお、今回の事例では対象外としたが、事象の特性、特殊検査実施等介入の必要性、患者さんを守るための必要な情報創出として臨床試験で実施が必須の場合など、実際にはコストを超えて臨床試験で実施すべき案件もある点に留意すること [1)]。

1) 平成 18 年 10 月 19 日 平成 18 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料 No.2 非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ結果報告書 http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/10/dl/s1019-5b.pdf

③医療 DB 研究：

医療 DB 研究については、即時性、コストの観点で優れているものの、現時点では、匿名性、Data Validation の問題・再審査申請資料として活用できるか等が解決されておらず、医薬品リスク管理計画に記載する医薬品安全性監視計画としての実施は現時点では困難であることから、**今回は検討の対象外とする。**（後述の「参考 3：　医療 DB 研究に関する今後の期待」も参照）

④医師主導臨床研究（GCP）：

第三者性の担保という観点で優れているが、現時点では、再審査申請資料として活用できるかが不明確であり、本 STUDY の目的と必要症例数を考慮すると、臨床研究の枠組みにおいて、医療機関の協力、及び実際の症例登録が迅速に行われると考えにくく、**今回は検討の対象外とする。**

⑤契約臨床研究（GCP）：

第三者性の担保という観点で優れているが、現時点では、再審査申請資料として活用できるかが不明確であり、必要症例数とその実施コスト（金銭的）を考慮すると、**今回は検討の対象外とする。**

残る選択肢は下記の 2 つの実施形態であり、それぞれの PROS/CONS を以下の表に示す。また参考のため、リスク因子の検討の観点で得られる情報がどのように違うかを参考 1 に示す。

①-1 単群の（特定）使用成績調査

①-2 比較対照群を設定した（特定）使用成績調査

表　単群の（特定）使用成績調査と比較対照群を設定した（特定）使用成績調査の PROS/CONS

	PROS	CONS
単群の（特定）使用成績調査（A.単群コホート研究）	✓ 社内外で豊富な実施経験があり実施しやすい。 ✓ 単群ですむため人的･金銭的コストが低くすむ。 ✓ 他社調整の観点等含め，比較対照群を設定した調査より迅速性がある。	✓ 発現頻度はわかるが，リスクの増減の程度が本剤起因かまではわからない ✓ 事象のリスク因子について、疾患起因か薬剤起因かがわからない。 ✓ 他研究の結果を参考値として比較する場合は，異なるコホートのためバイアス混入が大きく比較精度が劣る。
比較対照群を設定した（特定）使用成績調査（B.比較対照群を設定したコホート研究）	✓ 一つの STUDY の中で、他剤と比べたリスク比やオッズ比が把握できる。 ✓ リスク因子が本剤によるものか、疾患によるものかがわかる。	✓ 実施上の障壁に対する指針が不明確 ✓ 1 群のコホート研究よりも経験値が少ない。 ✓ 1 群のコホート研究よりも時間，人的・金銭的コストがかかる ✓ 調査の実施、対照群にかかる有害事象の手続き、調査結果の取り扱い等に対し、事前に他社へ連絡し了承を得る必要がある。 ✓ 他社品の情報も収集することによる社内の調整や教育が必要となる。

1)　成川衛. 厚生労働科学研究費補助金「医薬品リスク管理計画制度の着実かつ効果的な実施のための基盤的研究」平成 24 年度総括研究報告書

2)　市販後安全性研究に関するガイドライン. 第二版. 薬剤疫学部会, 海外情報研究会, RAD-AR; 平成 18 年 9 月.

参考 1：　比較対照群ありの場合となしの場合で得られる情報の違い（リスク因子の検討）

例1　対照群なしの場合（単群の使用成績調査　等）

	消化管穿孔　発現率	
	本剤群	対照群
65歳未満	2% (5/250例)	—
65歳以上	4% (20/500例)	—

⇒ 本剤群では、65歳以上の群で65歳未満と比べて消化管穿孔の発現率が高く、見掛け上高齢者が本剤のハイリスク群のように見える。<u>しかし，これが疾患によるものか本剤によるものかはわからない。</u>

例2　もし対照群を設定した場合

例2-1　対照群のリスクの出方、程度が本剤同様の方向性の場合

	消化管穿孔　発現率	
	本剤群	対照群
65歳未満	2% (5/250例)	**2.4% (6/250例)**
65歳以上	4% (20/500例)	**3.6% (18/500例)**

⇒ 本剤群だけでなく、対照群でも65歳以上の群で消化管穿孔の発現率が高いことから，高齢は本剤特有のハイリスク群とはならない。

例2-2　対照群のリスクの程度が本剤と明らかに異なる場合

	消化管穿孔　発現率	
	本剤群	対照群
65歳未満	2% (5/250例)	**2.4% (6/250例)**
65歳以上	4% (20/500例)	**8% (48/600例)**

⇒ 消化管穿孔の65歳以上の発現率は、対照群と比べると本剤群のリスクは低い傾向があるため、高齢者では対照群よりも本剤投与を勧めるべきである。

26

Step5 上記の PROS/CONS、参考情報を踏まえて検討した結果、以下の結論に至った。

【結論】

- 特に消化管穿孔が本適応症に限定されて認められていること、当該事象が類薬でも認められていることも踏まえると、比較対照群と比較したリスク比の情報創出は、医療現場に有用な情報であると考える。
- 消化管穿孔のリスクに限定した形で、「比較対照群を設定した特定使用成績調査」を実施する必要があると考える。

表　安全性検討事項と追加の医薬品安全性監視活動（記載事例より一部抜粋注））

安全性検討事項	設定理由	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
重要な特定されたリスク：**消化管穿孔**	●●を対象とした海外第Ⅲ相試験（●×試験）において，本剤群における消化管穿孔の有害事象発現率は●%（●●/●●例）であり、プラセボ群●%（●●/●●例）と比べて高くなる傾向があり、国内第 II 相臨床試験では●%（●●/●●例）に消化管穿孔が認められており，致死的な転帰に至った症例も報告されている。 また、●●（適応症）に使用される類薬でも消化管穿孔は報告されている。一方で，他の適応症の臨床試験では消化管穿孔が認められていない。	・追加の医薬品安全性監視活動 **比較対照群を設定した特定使用成績調査（ネステッド・ケースコントロール研究）** 【選択理由】 **比較対照群を設定した特定使用成績調査（ネステッド・ケースコントロール研究）にて、使用実態下の消化管穿孔のリスク因子の探索的な特定を行うため選択した。**

注）市販直後調査等は省略

参考 2：　比較対照群を設定した使用成績調査に関する留意事項

比較対象群を設定した使用成績調査は、**使用成績調査全体の 2.2%（13/586 調査、363 医薬品）で既に GPSP のもと実施されている**（厚生労働科学研究費補助事業のアンケート調査 1)）。比較対照群を置いた調査の実施に際しては、下記のような留意事項 2)がある。

1. **バイアスの最小化のための課題**
   （i.e. 調査対象症例の選択、登録方法等）
2. **既存類薬使用群を対象群とする場合の留意事項**
   （i.e. 他社への有害事象情報の連絡、商品名ではなく一般名での収集　等）
3. **規制の観点からの課題**
   （i.e. 倫理審査委員会への付議や、調査対象者への同意手続き　等）

詳細については、下記文献などを参照されたい。

1) 成川衛. 厚生労働科学研究費補助金「医薬品リスク管理計画制度の着実かつ効果的な実施のための基盤的研究」平成 24 年度総括研究報告書
2) 成川衛, 対象群を置いた前向きコホート研究による医薬品使用成績調査の実施事例に基づく考察. レギュラトリーサイエンス学会誌 2013; 3(2): 105-110.
3) 鍵村達夫, メロキシカムの市販後調査. 医薬ジャーナル 2009; 46: 81-8.

参考３：　医療 DB 研究に関する今後の期待

現時点でデータベースの二次利用（1.5 次）により再審査を行えることが明言されているのは再生医療、埋め込み型分野だけである。

再生医療製品患者登録システムの在り方に関する検討会・体内埋植型医療機器患者登録システムの在り方に関する検討会審議会資料 ｜厚生労働省 http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000050197.html

PMDA の第三期中期計画では、医療情報データベース活用の試行結果を踏まえ、医薬品等の製造販売業者が市販後調査等のためにデータベースを利活用する条件についての厚生労働省の検討結果に基づき、製造販売業者による医療情報データベースの安全対策への活用促進を図るとされている。

> PMDA　第三期中期計画（P21）
> （３）医療情報データベース等の構築
> ・医療情報データベースなど電子化された医療情報を用いた薬剤疫学的な解析を実施するとともに分析手法の高度化を進め、医薬品のリスク・ベネフィット評価や、安全対策への活用促進を図る。
> ・医療情報データベース活用の試行結果を踏まえ、医薬品等の製造販売業者が市販後調査等のためにデータベースを利活用する条件についての厚生労働省の検討結果に基づき、製造販売業者による医療情報データベースの安全対策への活用促進を図る。
> ・医療情報データベースを量・質ともに拡充するため、データ蓄積の促進を図るとともに、安全対策の向上につなげる。

出典 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 第三期中期計画 平成 26 年 3 月 31 日厚生労働省発薬食 0331 第 44 号認可　http://www.pmda.go.jp/guide/jyohokokai/kohyo/file/1-7keikaku3.pdf

なお、「医療情報データベース基盤整備事業のあり方に関する検討会」（平成 25 年 12 月より平成 26 年 6 月）にて、医療情報データベース基盤事業（MID-NET）事業の今後の継続について検討が行われており、平成 26 年 7 月 1 日付で、報告書が厚生労働省の WEB サイト（http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000049773.html）に掲載されている。

ここでは、下記のような「科学合理的な医薬品リスク管理計画（RMP）の作成の実現へのデータベース活用の期待」と、<u>**平成 28 年度の本格運用**</u>に向けた課題、検討結果などが記載されている。一方で、<u>**使用成績調査など、医薬品のリスク管理に関する活用は「規制要件に関わる視点」として、「薬事規制との整合性」**</u>が今後の検討課題に挙げられている。また、その他の課題として、「データのバリデーション」、「匿名性の確保」、「入手した副作用報告情報の個別症例報告の要否」などが残っている。

残念ながら、現時点では本手引き中の記載事例には、J-RMP では、「医療 DB 研究を記載することは難しい」としたが、これらの課題が解決された場合、「J-RMP に記載できる安全性監視計画」として医療 DB 研究を実施できる日が来ると考えられる。

> **医療情報データベース基盤整備事業のあり方に関する検討会報告書（平成 26 年 6 月）より抜粋**
> **●本格運用に向けた課題･期待等について(P16)**
> （中略）
> 製薬業界では、安全性監視のための利活用として、<u>**例えば一部の疾患やイベントに対して、医薬品リスク管理計画に関わる使用成績調査や特定使用成績調査の実施の一部に代えて、こうしたデータベースを使うなど、本格運用後の本データベースの活用に期待**</u>している。
>
> **●安全対策におけるデータの利活用のあり方について**(P18)
> PMDA では、試行調査等の実績を基に医療情報データベースを活用した分析結果と副作用自発

報告の分析結果を組み合わせて安全対策措置等の根拠とする等による安全対策業務への本格利用を目指す。また、**製薬企業の調査における情報取得の早期性、医療現場及び製薬企業の実施負担の妥当性、科学合理的な医薬品リスク管理計画（RMP）の作成の実現に本データベースが貢献することが期待**される。

５．本検討会の提言の取りまとめ (P26)
（中略）
従来の副作用等報告制度では困難であった副作用の発生頻度や原疾患等の患者背景の分析等の定量的な評価、また低頻度であるが重大な影響を与えるようなリスクの迅速な検出等を可能とする新たな仕組みとして、医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法による医薬品等の安全対策の向上を図るため、産学官連携の下、**平成 28 年度以降の本格運用**に向けて、10 拠点における基盤整備を進めるべきである。

出典： 医療情報データベース基盤整備事業のあり方に関する検討会. 報告書. 平成 26 年 6 月.
http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000049773.html

VII.5　品目の概要

（別紙様式）

医薬品リスク管理計画書

平成　　年　　月　　日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長　殿

住　所　：（法人にあっては主たる事務所の所在地）

氏　名　：（法人にあっては名称及び代表者の氏名）　印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日		薬効分類	
再審査期間		承認番号	
国際誕生日			
販売名			
有効成分			
含量及び剤型			
用法及び用量			
効能又は効果			
承認条件			
備考			

【「品目の概要」記載要領】

本計画書の案を承認申請の資料として提出する場合には、「承認年月日」、「承認番号」、「承認条件」等の未定の項目については空欄とし、「薬効分類」、「用法及び用量」、「効能又は効果」等の項目については製造販売承認書に記載したものを「（予定）」として記載すること。

〔平成 24 年 4 月 26 日付 薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号

（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号通知により一部改正）〕

記載要領の詳細は、以下を参照のこと。

① 文書名

承認申請時（申請資料 M1.11）は、医薬品リスク管理計画書（案）とする。

② 申請日

承認申請時には日付は空欄とする。

③ 承認年月日

承認書に記載されている承認年月日を記載する。承認申請時は空欄とする。なお、承認事項一部変更承認（以下、一変）申請の場合は、初回承認年月日を本項に記載し、一変承認取得日は「備考」に記載する。

④ 薬効分類

日本標準商品分類番号に準拠し、中分類（87）以下承認書に記載された薬効分類番号を記載する。
承認申請時は製造販売承認申請書に記載したものを「（予定）」として記載する。

⑤ 再審査期間

承認書に基づき、指定された再審査期間が確認できるように「○年」と記載する。承認申請時は空欄とする。なお、承認品目の残余期間に合わせて再審査期間が設定された場合等、「○年」と記載困難な場合には「平成○年○月○日～平成○年○月○日」と記載する。

⑥ 承認番号

承認書に記載されている承認番号を記載する。承認申請時は空欄とする。

⑦ 国際誕生日

最初に世界のいずれかの規制当局によって製造販売が認められた日付を記載する。なお、世界のいずれにおいても製造販売が認められていない場合は空欄とする。

⑧ 販売名

承認書に記載されている名称を（予定）として記載し、承認後は承認書の記載とする。

⑨ 有効成分

承認書に記載されている有効成分を記載し、承認後は承認書の記載とする。

⑩　含量及び剤型

販売名ごとに承認書に記載されている有効成分の含量及び剤型について適宜番号を付して（予定）として記載し、承認後は承認書の記載とする。同一成分で複数の剤型をまとめて報告する場合は、それぞれについて記載する。

⑪　用法及び用量

承認書に記載されている用法及び用量を（予定）として記載し、承認後は承認書の記載とする。複数ある場合はそれぞれ分けて記載する。

⑫　効能又は効果

承認書に記載されている効能及び効果を記載する。複数ある場合はそれぞれ分けて記載する。

⑬　承認条件

効能・効果毎に添付文書に記載される承認条件を記載する。承認申請時は空欄とする。市販直後調査は承認条件として付与されるが、添付文書に記載されないことから記載しない。

⑭　備考

以下の事項を記載すること。

- 再審査期間中、再審査期間終了、後発医薬品等の別
- 担当者の氏名、所属、連絡先の電話番号等
- 共同開発品目がある場合には、品目名及び会社名。ただし、本計画書を連名で提出する場合には、共同開発品目についての記載は不要であること。

〔平成 24 年 4 月 26 日付 薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号

（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号通知により一部改正）〕

※一変承認を取得した場合、又は取得予定の場合には、「●年●月に、●●の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得（予定）」と記載する。

※また、J-RMP の中で略語を用いる等、記述に関して留意点がある場合も本欄に適宜記載する。

〔各社経験に基づく自主ガイダンス〕

記載例１（承認申請時）

（別紙様式）

医薬品リスク管理計画書（案）

平成　　年　　月　　日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長　殿

住　所　：東京都●●区●●●△丁目△番△

氏　名　：○○○○○株式会社

代表取締役社長 □□　□□ 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	*（承認申請時は空欄とする）*	薬効分類	87***（予定）
再審査期間	*（承認申請時は空欄とする）*	承認番号	*（承認申請時は空欄とする）*
国際誕生日	20**年*月*日		
販売名	ABC		
有効成分	DEF		
含量及び剤型	ABC：・・・・・・・・・（予定）		
用法及び用量	・・・・・・・・（予定）		
効能又は効果	・・・・・・・・（予定）		
承認条件	*（承認申請時は空欄とする）*		
備考	担当者：（所属、氏名） 連絡先：		

記載例２（承認後　改訂時）

（別紙様式）

医薬品リスク管理計画書

平成○年○月○日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長　殿

住　所　：東京都●●区●●●△丁目△番△

氏　名　：○○○○○株式会社

代表取締役社長 □□　□□ 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承 認 年 月 日	①②平成○年○月○日 ③平成○年○月○日	薬　効　分　類	①87*** ②87△△△△ ③87○○○○
再 審 査 期 間	○年（平成○年○月○日～平成○年○月○日）	承　認　番　号	①00000・・・・ ②00000・・・・ ③00000・・・・
国 際 誕 生 日	20**年*月*日		
販　　売　　名	①ABC 錠 ②ABC 注 ③ABC 点眼液		
有　効　成　分	DEF		
含量及び剤型	①錠剤　25mg 錠 ②1 バイアル 20mL 中 DEF400mg を含有する点滴静脈注射用製剤 ③1瓶中にDEFとして5mg含有する点眼液		
用法及び用量	①・・・・・・・・ ②・・・・・・・・ ③・・・・・・・・		
効能又は効果	①・・・・・・・・ ②・・・・・・・・ ③・・・・・・・・		
承　認　条　件	・・・・・・・・		
備　　　　考	担当者：（所属、氏名） 連絡先： 本文書中、適応疾患特有で設定している安全性検討事項については、末尾に該当疾患名を明記した。記載がないものについては、疾患共通の安全性検討事項と位置付けている。		

VII.6　変更の履歴

変更の履歴
前回提出日
変更内容の概要：
変更理由：

【「変更の履歴」記載要領】

医薬品リスク管理計画の変更に当たっては、軽微な変更を除き、最新の医薬品リスク管理計画書を総合機構に提出すること。提出に当たっては、変更部分に下線を引くとともに、参考として直近の提出内容を併記すること。

〔平成 24 年 4 月 26 日付 薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号

（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号通知により一部改正）〕

各項目の記載要領は以下のとおりである。

① 前回提出日

前回 J-RMP を提出した日付を記載する。承認申請時や承認時は「該当せず」と記載する。

② 変更内容の概要

簡潔に概要を記載する。複数ある場合は箇条書きで記載する。

③ 変更理由

変更内容の概要に記載した項目ごとに、簡潔に理由を記載する。

※変更の履歴の項は、新医薬品の承認審査の間には使用しない（次ページ記載例参照）。社内的に履歴を残す場合は別資料を作成するなどして行う。

〔各社経験に基づく自主ガイダンス〕

記載例１（承認申請時）

変更の履歴
前回提出日 該当せず
変更内容の概要： 該当せず
変更理由： 該当せず

記載例２（承認後　改訂時）

変更の履歴
前回提出日 平成●●年●●月●●日
変更内容の概要： 1.　消化管穿孔（適応症：●●）の追加（重要な特定されたリスク） 2.　比較対照群を設定した特定使用成績調査（ネステッド・ケースコントロール研究）の追加 3.　平成○年○月○日 市販直後調査（適応症△△）の終了 4.　特定使用成績調査の節目となる症例数の変更
変更理由： 1.●●を対象とした国内第Ⅲ相試験（●×試験）において、本剤群における消化管穿孔の有害事象発現率がプラセボ群と比べて高くなる傾向が認められているため設定した。 2.消化管穿孔のリスク因子に関する情報を得るため、●●患者を対象に比較対照群を設定した特定使用成績調査（ネステッド・ケースコントロール研究）を実施する。 3.市販直後調査（適応症△△）が終了したことから改訂する。 4.特定使用成績調査の節目となる症例数を・・・・・・・により変更したことから改訂する。

VII.7　医薬品リスク管理計画の概要

１．　医薬品リスク管理計画の概要

１．１　安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
（重要な特定されたリスクの名称）	
	重要な特定されたリスクとした理由：
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
重要な潜在的リスク	
（重要な潜在的リスクの名称）	
	重要な潜在的リスクとした理由：
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
重要な不足情報	
（重要な不足情報の名称）	
	重要な不足情報とした理由：
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【「安全性検討事項」記載要領】

○「安全性検討事項」について、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報がそれぞれ複数ある場合には、必要な数だけ欄を増やして記載すること。

○「重要な特定されたリスクとした理由」、「重要な潜在的リスクとした理由」及び「重要な不足情報とした理由」について、非臨床データからの情報、臨床データからの情報、製造販売後の状況を踏まえ、適宜、関連する資料、文献等を添付して引用するなど、簡潔な記載に努めること。なお、承認申請の資料として本計画書の案を提出する場合には、コモン・テクニカル・ドキュメントの関連する項目との整合性を十分に考慮すること。

〔平成 24 年 4 月 26 日付 薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号

（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号通知により一部改正）〕

※承認申請の資料として本計画書の案を提出する場合、コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）のデータを引用するケースは多いと思われるが、（CTD M2.5.6.2 参照）などの引用の記載は、J-RMP からは削除するよう指示されることがある。

〔各社経験に基づく自主ガイダンス〕

VII.7.1　安全性検討事項の特定についての留意点

それぞれの医薬品について、有効成分、剤型等の薬剤としての特徴、対象疾患、投与対象となる患者群等の特性を考慮し、安全性検討事項の特定を行う。

安全性検討事項の特定は、その医薬品における特定されたリスク、潜在的リスク及び不足情報のうち、<u>ヒトにおいて発現した場合に重篤である、又は高頻度に発現する等の理由から、当該医薬品のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうる、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大のおそれがあるような重要なものについて</u>、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報として要約した安全性検討事項を特定することが求められる。

安全性検討事項の特定については、ICH E2E ガイドラインも参照すること。

〔RMP 指針（下線部分に注意）〕

医薬品リスク管理計画書を提出していない品目について、一変申請や製造販売後の新たな安全性の懸念の判明により、医薬品リスク管理計画書の策定が必要となった場合、添付文書の使用上の注意に記載されている内容の全てを安全性検討事項に含める必要はない。「医薬品リスク管理計画指針について」に照らして個別に判断すること。

重要な潜在的リスク等、必ずしも安全性検討事項を全て使用上の注意に記載する必要はないので、個別に判断すること。

〔平成 **25** 年 **3** 月 **6** 日付 **事務連絡**
医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）その 2 について Q&A3、4 より一部改変〕

※MedDRA/J の複数の基本語（PT）を包括した集計を行っている場合、含まれる事象を記載する。SMQ、SOC 等を活用している場合はその旨記載すること。

※重要なリスクと判断した根拠（重篤性、発現率、転帰、中止率等）を明示すること。

※発現率を記載する際は、発現例数（●／●例）、%等具体的な数値まで記載すること。

※発現頻度が添付文書（案）にて不明の事象の場合、臨床試験等における発現状況を記載すること。

※可能であれば以下の記載を考慮すること [1)]。

- 重篤性/転帰（死亡の割合など）
- 重症度及びリスクの性質（重症度（i.e.抗がん剤の CTCAE）のグレード、投与中止率など）
- 頻度（累積発現割合ないしは発現率とその 95%信頼区間）
- 背景発現率あるいは有病割合
- リスク集団あるいはリスク因子
- （推定される）薬理機序
- 予防の可能性（副作用の予測・予防可能性に関するデータ、前駆症状など）
- 可能性のある安全性に関する保健衛生への影響（NNH（Numbers Needed to Harm：何人治療することで 1 人に害（副作用）が生じるか）等）
- 根拠となる情報源（臨床試験、疫学研究など）

1) 久保田潔、青木事成、漆原尚己 et al.「日本における適正な安全性監視計画作成のためのタスクフォース」 報告書 よりよい医薬品安全性監視計画作成とチェックリスト. 薬剤疫学. 2014; 19(1): 57.

〔**各社経験に基づく自主ガイダンス**〕

VII.7.1.1 重要な特定されたリスク

医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なものをいう。特定されたリスクは、例えば以下のものが挙げられる。

○ 非臨床試験において医薬品との関連性が十分に明らかにされており、臨床データにおいても確認されている副作用及び感染症（以下「副作用等」という。）

○ 適切に設計された臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から医薬品との因果関係が示された副作用等

○ 製造販売後に多くの自発報告があり、これらにより時間的関連性や生物学的妥当性から因果関係が示唆される副作用等

〔**RMP 指針**〕

参考：　添付文書とJ-RMPとの関連

添付文書は「通常のリスク最小化活動」であるため、薬理作用や臨床試験成績から安全性検討事項を検討した上で、このうち添付文書の「使用上の注意」の「重大な副作用」等各項目に何を記載すべきかという流れとなる。添付文書における「重大な副作用」の定義は、「当該医薬品にとって特に注意を要するもの」（下記参照）であり、前述のJ-RMPにおける「重要な特定されたリスク」の定義とは異なるため、一致させる必要はない。一方で、「重要な特定されたリスク」と「重大な副作用」については、整合性を確認されることがあり、例えば、「重大な副作用」に記載されている項目が「重要な特定されたリスク」ではなく「重要な潜在的なリスク」に基づく場合などは、その根拠を明確にしておく必要がある。J-RMPにおける具体的な記載箇所としては、安全性検討事項の箇所に記載するとともに、承認申請時にはCTD M1.8（添付文書（案））の「重大な副作用」の設定根拠に関連する背景情報を記載することが望ましい。

記載例：

（重要な潜在的リスクの設定理由）

○○については、類薬でも報告があり、本剤の作用機序を考えると発現する可能性が考えられる。一方で、プラセボ対照比較試験において対照群と発現頻度に差が認められず（本剤群●%　●／●例、プラセボ群●%　●／●例）、本剤との関連性が明確ではないと考えられることから、重要な潜在的なリスクに設定した。

CTD M1.8.

1.8.2 使用上の注意の設定の根拠

○○については、プラセボ対照比較試験において対照群と発現頻度に差が認められず（本剤群●%　●／●例、プラセボ群●%　●／●例）本剤との関連性が明確ではないが、本剤の作用機序より発現する可能性が考えられ、また類薬でも報告があるため「重大な副作用」に設定した。

添付文書における「重大な副作用」の定義

［警告］

致死的又は極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現する場合、又は副作用が発現する結果極めて重大な事故につながる可能性があって、特に注意を喚起する必要がある場合に記載すること。
（中略）

［副作用］

1. 前段に副作用発生状況の概要を記載すること。次いで医薬品の使用に伴って生じる副作用等を「重大な副作用」と「その他の副作用」に区分して記載すること。
2. 副作用等の発生状況の記載に当たっては調査症例数、調査の情報源、記載時期（承認時、安全性定期報告時、再審査終了時、再評価結果等）を明記すること。
また、発現頻度については調査症例数が明確な調査結果に基づいて記載すること。
3.「重大な副作用」の記載にあたっては次の点に注意すること。
① 当該医薬品にとって特に注意を要するものを記載すること。
（中略）
⑤ 海外のみで知られている「重大な副作用」については、原則として、国内の副作用に準じて記載すること。
⑥ 類薬で知られている「重大な副作用」については、必要に応じ本項に記載すること。

〔平成9年4月25日付 薬発第607号〕

VII.7.1.2 重要な潜在的リスク

医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なものをいう。潜在的リスクは、例えば以下のものが挙げられる。

○ 非臨床データから当該医薬品の安全性の懸念となり得る所見が示されているが、臨床データ等では認められていない事象

○ 臨床試験や疫学研究において、比較対照群との相違から医薬品との因果関係が疑われるが、十分に因果関係が示されていない有害事象

○ 製造販売後に自発報告から生じたシグナルとして検出された当該医薬品との因果関係が明らかでない有害事象

○ 当該医薬品では認められていないが、同種同効薬で認められている副作用等

○ 当該医薬品の薬理作用等の性質から発現が予測されるが、臨床データ等では確認されていない事象

〔**RMP 指針**〕

VII.7.1.3 重要な不足情報

医薬品リスク管理計画を策定した時点では十分な情報が得られておらず、製造販売後の当該医薬品の安全性を予測する上で不足している情報のうち重要なものをいう。不足情報は、例えば以下のものが挙げられる。

○ 治験の対象から除外されていた患者集団であるが、実地医療で高頻度での使用が想定される等の理由により、当該患者集団での安全性の検討に必要となる情報

〔**RMP 指針**〕

※治験の対象から除外されていた患者集団であり、実地医療で高頻度での使用が想定されない場合（禁忌に設定されている患者集団）などにおいては、重要な不足情報より削除を求められる場合がある。

〔**各社経験に基づく自主ガイダンス**〕

記載例

1．医薬品リスク管理計画の概要

1．1　安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
過敏症関連事象	
	重要な特定されたリスクとした理由： 海外を含めた全ての第Ⅲ相試験（●×試験、▽□試験）の統合解析において、過敏症関連（MedDRA/J の標準検索式（SMQ）の過敏症（狭域）に含まれる PT）の有害事象発現率は、本剤群●%（●●/●●例）であり、比較対照群●%（●●/●●例）と比べて高くなる傾向が認められている。 また、死亡例が本剤群で●%（●●/●●例）に認められており、発現した場合重篤な転帰を辿ると考えられる。 本剤を含むタンパク製剤の投与により、アレルギー反応へとつながる可能性がある。 以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 １．市販直後調査（適応症：●●） ２．特定使用成績調査（長期観察） 【選択理由】 １．市販直後調査にて得られた情報を基に販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 ２．本剤投与開始後早期に見られる例が殆どであるが、複数回投与後に認められる例も散見されるため、特定使用成績調査（長期観察）にて、過敏症関連事象を重点調査項目に設定し、発現率、重篤度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため選択した。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意、重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。

	・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 １．市販直後調査（適応症：●●） ２．医療従事者への情報提供（適正使用ガイド） ３．患者への情報提供 ４．企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 ５．使用条件の設定 ６．投与患者の慎重な選定 【選択理由】 １．市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等の被害を最小化するため選択した。 ２．３．４．本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、医薬情報担当者及び企業ホームページによる情報提供を行うため選択した。 ５．本剤の投与が●●の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分管理可能な医師、医療機関にてなされることを目的に選択した。 ６．本剤の投与に伴い致命的な副作用等の発現リスクが高く、その早期発見やその際の主治医への連絡体制の確保等を図る上で、患者側の理解が特に必要とされるため選択した。
感染症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内第Ⅲ相試験（●×試験）の本剤群、国際共同第Ⅱ相試験（××試験）で、重篤な感染症（MedDRA/J の SOC（感染症および寄生虫症）に含まれる PT）が、それぞれ●%（●●/●●例）、●%（●●/●●例）に認められており、本剤の薬理学的作用からも製造販売後の発症が予測される。また海外製造販売後において、●例の報告があり、致死的な転帰に至った症例も報告されている（●年●月時点）。 以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 １．市販直後調査（適応症：●●） ２．特定使用成績調査（長期観察）

	【選択理由】 １．市販直後調査にて得られた情報を基に販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 ２．本剤の作用機序を踏まえると、長期間投与により感染症のリスクが時間依存的に増加する可能性が考えられる。特定使用成績調査（長期観察）にて、感染症を重点調査項目に設定し、使用実態下の感染症の発現率・重篤度、好発時期及びリスク因子を確認するため選択した。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 １．市販直後調査（適応症：●●） ２．医療従事者への情報提供（適正使用ガイド） ３．患者への情報提供 ４．企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 5．投与患者の慎重な選定 【選択理由】 １．市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等の被害を最小化するため選択した。 ２．３．４．本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、医薬情報担当者及び企業ホームページによる情報提供を行うため選択した。 ５．本剤の投与に伴い致命的な副作用等の発現リスクが高く、その早期発見やその際の主治医への連絡体制の確保等を図る上で、患者側の理解が特に必要とされるため選択した。
高血圧	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内第Ⅲ相試験（●×試験、▽□試験）の統合解析において、本剤群における高血圧の有害事象発現率は、国内●%（●●/●●例）であり、海外●%（●●/●●例）と比べて高くなる傾向が認められている。また、本剤群における重篤症例、投与中止に至った症例は、それぞれ●%（●●/●●例）、●%（●●/●●例）であった。

以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常の医薬品安全性監視活動

・追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査（適応症：●●）を実施する。

【選択理由】

本剤による高血圧の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られている。市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動にて得られた情報を基に販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況（報告数、重篤症例の割合）を把握し、新たな安全性監視活動及びリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意、重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

１．市販直後調査（適応症：●●）

２．医療従事者への情報提供（適正使用ガイド）

３．患者への情報提供

４．企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表

【選択理由】

１．市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等の被害を最小化するため選択した。

２．３．４．本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、医薬情報担当者及び企業ホームページによる情報提供を行うため選択した。

消化管穿孔（適応症：●●）

重要な特定されたリスクとした理由：

●●を対象とした海外第Ⅲ相試験（●×試験）において、本剤群における消化管穿孔の有害事象発現率は●%（●●/●●例）であり、プラセボ群●%（●●/●●例）と比べて高くなる傾向があり、国内第 II 相臨床試験では●%（●●/●●例）に消化管穿孔が認められており、致死的な転帰に至った症例も報告されている。また、●●（適応症）に使用される類薬でも消化管穿孔は報告されている。一方で、他の適応症の臨床

	試験では消化管穿孔が認められていない。 以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 １．市販直後調査（適応症：●●） ２．比較対照群を設定した特定使用成績調査（ネステッド・ケースコントロール研究） 【選択理由】 １．市販直後調査にて得られた情報を基に販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 ２．比較対照群を設定した特定使用成績調査（ネステッド・ケースコントロール研究）にて、使用実態下の消化管穿孔のリスク因子の探索的な特定を行うため選択した。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意、重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 １．市販直後調査（適応症：●●） ２．医療従事者への情報提供（適正使用ガイド） ３．患者への情報提供 ４．企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 ５．投与患者の慎重な選定 【選択理由】 １．市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等の被害を最小化するため選択した。 ２．３．４．本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、医薬情報担当者及び企業ホームページによる情報提供を行う。 ５．本剤の投与に伴い致命的な副作用等の発現リスクが高く、その早期発見やその際の主治医への連絡体制の確保等を図る上で、患者側の理解が特に必要とされるため選

	択した。
重要な潜在的リスク	
悪性腫瘍	
	重要な潜在的リスクとした理由： 非臨床試験において悪性腫瘍発現の可能性が示唆されている。また、市販されている類薬においても市販後に悪性腫瘍の発現が認められており、致死的な転帰に至った症例も報告されている。 以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（長期観察）を実施する。 【選択理由】 本剤による悪性腫瘍の発現頻度は極めて低いと考えられることから、文献調査等での国内外の知見の収集に努める。特定使用成績調査（長期観察）において、使用実態下における長期投与例での悪性腫瘍の発現率を確認するため選択した。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 １．医療従事者への情報提供（適正使用ガイド） ２．企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 １．２．本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、非臨床試験の情報及び臨床試験で得られている当該副作用発現状況に関する情報提供するため。併せて、投与患者の選択、投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、医薬情報担当者及び企業ホームページによる情報提供を行い、本剤投与による悪性腫瘍発現リスクの可能性を医療従事者が理解した上で、適正な使用がなされるよう理解を促すため選択した。
間質性肺炎	

	重要な潜在的リスクとした理由： 国内第Ⅲ相試験（●×試験）において、本剤群における間質性肺炎の有害事象発現率は●%（●●/●●例）であり、プラセボ群●%（●●/●●例）と比べて発現率は大きく差がないものの発現が認められている。また、市販されている類薬において間質性肺炎の発現が認められており、類薬の添付文書で重大な副作用として注意喚起されている。一般的に間質性肺炎は、致死的な転帰に至る可能性がある。 以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 １．市販直後調査（適応症：●●） ２．特定使用成績調査（長期観察） 【選択理由】 １．市販直後調査にて得られた情報を基に販売開始後早期から使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。 ２．特定使用成績調査（長期観察）にて、間質性肺炎を重点調査項目に設定し、使用実態下の間質性肺炎の発現率・重篤度、好発時期及びリスク因子を確認する。得られた情報を基に、新たな安全性監視活動及びリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用（類薬）」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 １．市販直後調査（適応症：●●） ２．医療従事者への情報提供（適正使用ガイド） ３．企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 １．市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等の被害を最小化するため選択した。 ２．３．本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、

	投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、医薬情報担当者及び企業ホームページによる情報提供を行うため選択した。 なお、本剤における製造販売後の間質性肺炎の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。
重要な不足情報	
長期投与における安全性	
	重要な不足情報とした理由： 本剤は、長期間使用することが想定され、長期使用に伴い感染症、悪性腫瘍等の副作用の発現率が増加する可能性が懸念されるが、開発段階では2年を超えて投与された事例はなく、国内における長期使用時の安全性に関する情報が得られていない。 以上の理由により、重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として、特定使用成績調査（長期観察）を実施する。 【選択理由】 使用実態下の長期投与例における有害事象として、特に悪性腫瘍の発現率、好発時期を把握するとともに、長期投与による未知の副作用の発現状況を確認するため選択した。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討する。

VII.7.2　有効性に関する検討事項

１．２　有効性に関する検討事項

（有効性に関する検討事項の名称）	
	有効性に関する検討事項とした理由：
	有効性に関する調査・試験の名称：
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：
（有効性に関する検討事項の名称）	
	有効性に関する検討事項とした理由：
	有効性に関する調査・試験の名称：
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：

【「有効性に関する検討事項」記載要領】

承認前には十分に検討できなかった有効性に関する検討事項を記載すること。例えば、以下の内容が想定される。

○ 承認後には臨床試験で検討した投与期間を超える長期間の投与が想定されるため、長期投与時の有効性に関する情報収集が必要となる場合

○ 承認前には代替エンドポイントに対する本剤の有効性のみが示されており、真のエンドポイントに対する有効性を検討することが重要である場合

○ 使用実態下での有効性の情報を収集する必要があると考えられる場合

個別には、承認審査や製造販売後の確認の過程において、その記載の要否を総合機構と協議すること。なお、承認の範囲外の効能・効果又は用法・用量に関する検討内容は記載する必要はない。

〔平成 25 年 12 月 25 日付 事務連絡
医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）その 3 について Q&A2〕

○ 「有効性に関する検討事項」が複数ある場合には、必要な数だけ欄を増やして記載すること。なお、該当する項目がない場合には記載は不要であること。

○ 医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験の実施又はリスク最小化活動が、承認条件、薬事・食品衛生審議会における指示事項等に基づく場合は、その旨を記載すること。

〔平成 24 年 4 月 26 日付 薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号
（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号通知により一部改正）〕

※製造販売後調査において、有効性の把握が目的に含まれるものがある場合は、本項にも記載する。
※効能追加のための臨床試験については本項に記載する必要はないが、承認審査の過程において承認後に実施することが総合機構と合意された臨床試験等については本項に記載する。

〔各社経験に基づく自主ガイダンス〕

※各項目の記載要領は以下のとおりである。

【有効性に関する検討事項とした理由】

「2. 医薬品安全性監視計画」又は「3.有効性に関する試験・調査の概要」の項の「目的」より、有効性に関する記載を抜粋する。

【調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由】

「調査・試験の目的」は簡潔に本項に記載する。「内容及び手法の概要並びに選択理由」については詳細を本項に記載せず、「２. 医薬品安全性監視計画」又は「3.有効性に関する試験・調査の概要」に記載することを推奨する（下記参照）。

〔各社経験に基づく自主ガイダンス〕

【調査・試験に関する J-RMP における記載箇所と記載方法】

J-RMP 上，製造販売後の調査・試験について記載する箇所がいくつか存在するため、下記図 1 に示すようにそれぞれで整合性を取る必要がある。記載方法としては、調査・試験の目的により，図 2 の A-C の記載パターンが考えられ，それぞれの記載事例を表 1-3 に示す。

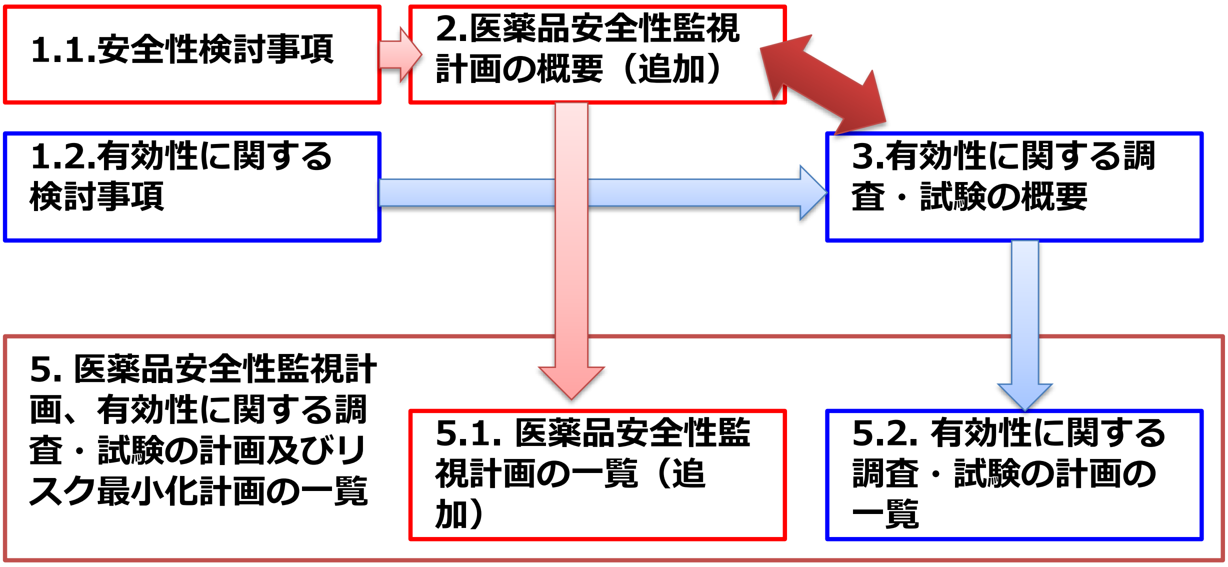

図 1　J-RMP における調査・試験に関する記載箇所

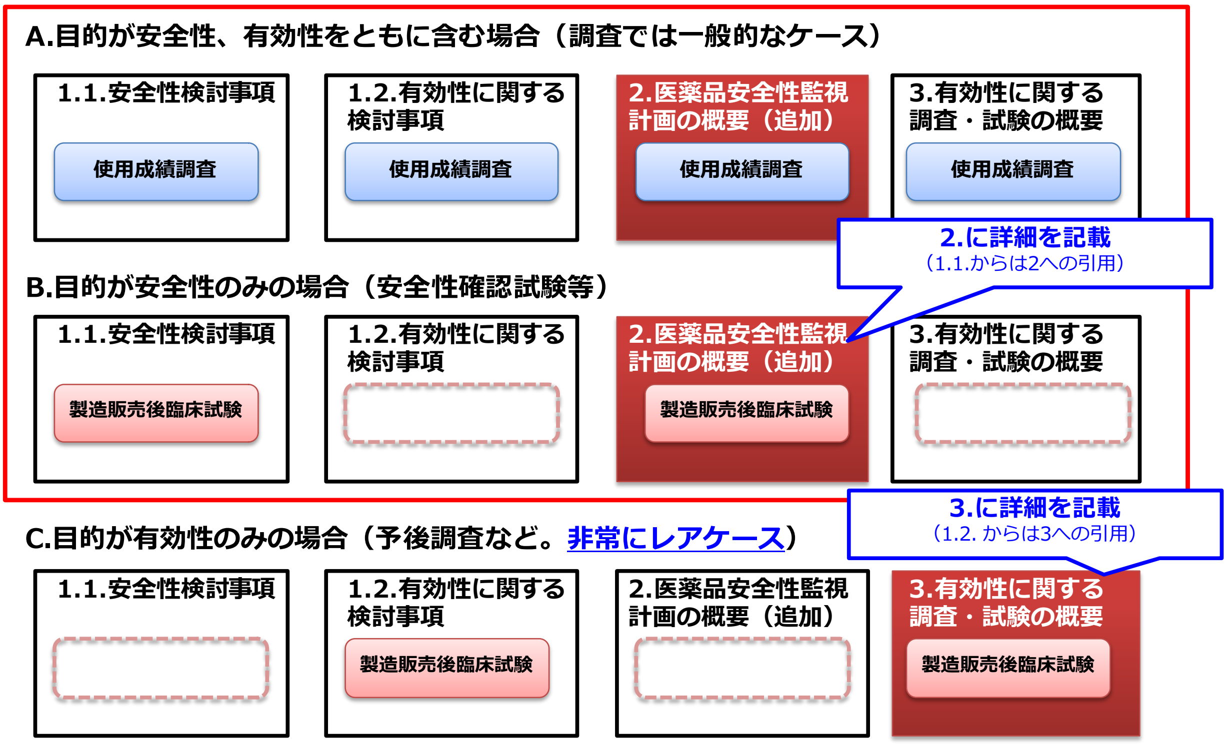

図 2　目的に応じた調査・試験に関する記載箇所

表 1. 調査・試験の目的が安全性、有効性をともに含む場合（例：特定使用成績調査（長期観察）、使用成績調査、製造販売後臨床試験（治験からの継続投与試験）など。上記 A）

1.2.有効性に関する検討事項	2.医薬品安全性監視計画	3.有効性に関する試験・調査の概要
長期投与における有効性	特定使用成績調査（長期観察）	特定使用成績調査（長期観察）
2 章で詳細を記載 【有効性に関する検討事項とした理由】… 【有効性に関する調査・試験の名称】… 【調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由】… 内容及び手法の概要並びに選択理由については後述の 2.医薬品安全性監視計画の概要の項に記載した。	*詳細は本項に記載* 【目的】 … 【実施計画】 … 【実施計画の根拠】 …	*2 章で詳細を記載* 2.医薬品安全性監視計画の概要の項参照

表 2.　調査・試験の目的に有効性を含まず安全性のみの場合（例：製造販売後臨床試験（安全性確認試験）　上記 B）

1.2.有効性に関する検討事項	2.医薬品安全性監視計画	3.有効性に関する試験・調査の概要
—	製造販売後臨床試験（安全性確認試験）	—
—	*詳細は本項に記載* 【目的】 … 【実施計画】 … 【実施計画の根拠】 …	—

表 3. 調査・試験の目的が有効性のみの場合（投与終了後の追跡により有効性のみを確認する調査・試験等：非常に稀。上記 C）

1.2.有効性に関する検討事項	2.医薬品安全性監視計画	3.有効性に関する試験・調査の概要
本剤投与終了後の有効性	—	特定使用成績調査（追跡調査）
3 章で詳細を記載 【有効性に関する検討事項とした理由】… 【有効性に関する調査・試験の名称】… 【調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由】… 内容及び手法の概要並びに選択理由については後述の 3.有効性に関する試験・調査の概要の項に記載した。	—	*詳細は本項に記載* 【目的】 … 【実施計画】 … 【実施計画の根拠】 …

〔各社経験に基づく自主ガイダンス〕

記載例

1．2　有効性に関する検討事項

長期投与における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は、長期間使用することが想定されるが、開発段階においては、2年を超えて投与された症例はなく、国内における長期使用時の有効性に関する情報が得られていないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： ・特定使用成績調査（長期観察）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 2年を超える長期使用時の有効性の検討を目的とし、特定使用成績調査において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。内容及び手法の概要並びに選択理由については、後述の「2．医薬品安全性監視計画の概要」の項に記載した。

●●●●患者における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： ●●●●を対象とした第II相臨床試験の継続投与症例における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： ・●●●●を対象とした第II相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： ●●●●の患者を対象として、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討する。 内容及び手法の概要並びに選択理由については、後述の「2．医薬品安全性監視計画の概要」の項に記載した。

VII.8　医薬品安全性監視計画の概要

２．医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要：	
追加の医薬品安全性監視活動	
（医薬品安全性監視活動の名称）	
（医薬品安全性監視活動の名称）	

【「医薬品安全性監視計画の概要」記載要領】

医薬品安全性監視計画については、ICH E2E ガイドラインを参照し、以下を踏まえてその内容を検討する。

〔**RMP 指針**〕

VII.8.1　通常の医薬品安全性監視活動

製造販売業者において実施している通常の医薬品安全性監視活動及びその実施体制について要約する。

〔**RMP 指針**〕

VII.8.2　追加の医薬品安全性監視活動

安全性検討事項を踏まえて、追加の医薬品安全性監視活動の必要性、その理由、手法等について検討の上、その実施体制とともに要約する。医薬品安全性監視活動の手法については、医療情報データベースを活用した薬剤疫学的手法も含め、ICH E2Eガイドラインの別添「医薬品安全性監視の方法」を参照するほか、以下のことも考慮する。

○ 新医薬品においては、販売開始直後において稀で重篤な副作用が見出されることがあるので、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行い、適正使用に関する理解を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施し、副作用等の被害を最小限にすることが重要である。このため、必要に応じ、追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査の実施が求められる。

○ 医薬品の製造販売後に、法第77条の4の2に基づく副作用等報告による情報が集積され、新たに重篤又は致死的な副作用等が判明するなど、新たな安全性の懸念が判明し、安全性検討事項が変更されることがある。この場合において、追加のリスク最小化活動が実施された場合には、そのリスク最小化活動の効果の評価のために追加の医薬品安全性監視活動の必要性も検討する。

○ 当該医薬品の適応となる患者集団において、原疾患やその合併症の自然経過といった背景の中で発現率の高い有害事象がある場合には、それが当該医薬品による副作用等との鑑別が困難なこともある。そのような場合にも、追加の医薬品安全性監視活動の必要性を検討する。

なお、新たに特定された安全性検討事項に基づいて、追加の医薬品安全性監視活動を計画し、実施する場合には、事前に総合機構と相談を行うこと。

〔**RMP 指針より一部改変**〕

追加の医薬品安全性監視活動について、それに係る安全性検討事項、目的、根拠等について記載すること。なお、追加の医薬品安全性監視活動が複数ある場合には、それぞれ必要な数だけ欄を増やして記載すること。

追加の医薬品安全性監視活動がある場合には、その実施計画書を製造販売後調査等実施計画書として提出すること。

〔平成 24 年 4 月 26 日付 薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号

（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号通知により一部改正）〕

海外でのみ実施している臨床試験や調査からの情報収集は、追加の医薬品安全性監視活動や有効性に関する調査・試験に記載しないが、それらの情報が、安全性検討事項や有効性に関する検討事項の検討・評価に用いられる場合には、必要に応じて、安全性検討事項や有効性に関する検討事項の項への記載を考慮すること。

〔平成 25 年 12 月 25 日付 事務連絡

医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）その 3 について Q&A1 より一部改変〕

VII.8.2.1 追加の医薬品安全性監視活動の実施計画

追加の医薬品安全性監視活動を実施する場合においては、医薬品リスク管理計画書の作成又は改訂を行う。医薬品リスク管理計画書には、各医薬品安全性監視活動について、以下の事項等を含んだ概要を簡潔に記載する。また、各医薬品安全性監視活動の詳細について実施計画書を作成する。

○ 実施計画書の表題

○ 安全性検討事項

○ 当該医薬品安全性監視活動の実施計画（案）

○ 当該医薬品安全性監視活動の目的

○ 当該医薬品安全性監視活動の実施計画の根拠

○ 当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準

○ 当該医薬品安全性監視活動の実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及びその根拠

複数の安全性検討事項に対し、一つの医薬品安全性監視活動で対応する場合にはその旨を記載する。

なお、製造販売後臨床試験を行う場合においては、安全性検討事項に関するモニタリングの詳細

及び試験中止についての規定を記載する。また、必要に応じて、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年厚生省令第28号）第19条に規定する効果安全性評価委員会への情報提供及び当該試験の中間解析の実施時期を医薬品リスク管理計画書に記載する。

医薬品安全性監視活動として実施する調査・試験・研究において、有効性に関する情報収集を行う場合には、その旨を記載する。

〔**RMP 指針**〕

※安全性検討事項･目的と、そのために実施する手段としての調査･試験･研究が妥当であるかは十分確認すること。なお、医療情報データベースを活用した研究等の薬剤疫学研究の実施が望ましいと考えられた場合、「医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン[1)]」や製薬協医薬品評価委員会データサイエンス部会のタスクフォース活動報告[2)]、疫学研究倫理指針[3)]、市販後安全性研究に関するガイドライン[4)]等を参考にすること。

1) 医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン. 初版. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 平成 26 年 3 月 31 日.
http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/file/db_kiban_bunseki_guide.pdf

2) ここまで来た!医薬品安全管理における医療情報データベースの利活用 - 本邦における医療データベースを用いた薬剤疫学研究の環境整備. JPMA News Letter, 2014 年 1 月, No.159: 40-46
http://mol.medicalonline.jp/newsletter/m86ubn00000002j0-att/2014_159_18.pdf

3) 疫学研究に関する倫理指針. 厚生労働省・文部科学省. 平成 14 年 6 月 17 日（平成 25 年 4 月 1 日一部改正）
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html

4) 市販後安全性研究に関するガイドライン. 第二版. 薬剤疫学部会, 海外情報研究会, RAD-AR; 平成 18 年 9 月.
http://www.rad-ar.or.jp/pharmacoepidemiology/guideline/index.html

〔**各社経験に基づく自主ガイダンス**〕

記載例

２．医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（適応症：●●）	
	実施期間：販売開始から 6 ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヵ月以内
特定使用成績調査（長期観察）	
	【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：過敏症関連事象、感染症 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍、間質性肺炎 重要な不足情報：長期投与における安全性 【目的】 2 年以上の長期投与例における有害事象として、特に悪性腫瘍を重点調査項目に設定し、発現率、好発時期を確認するとともに、長期投与による未知の副作用の発現状況を把握する。また、感染症、過敏症関連事象、間質性肺炎についても重点調査項目に設定し、各事象の発現率・重篤度、好発時期、及びリスク因子の特定を行う。 【実施計画案】 実施期間：調査期間は販売開始から○年（登録期間は販売開始から△年 6 ヵ月） 目標症例数：○例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は 3 年間。 重点調査項目：過敏症関連事象、感染症、悪性腫瘍、間質性肺炎 【実施計画の根拠】 （観察期間、目標症例数等の設定根拠） 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時：安全情報について包括的な検討を行うため。

	・開始後 4 年（中間報告書作成時）：本調査は 2 年を超える長期投与例の収集が目的であるため、2 年を超える長期投与例▲例の 3 年間のデータ固定が終わった段階で中間解析を実施し、報告書を作成する。 ・6 年（最終報告書作成時）：〇例（調査対象症例数）のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・過敏症関連事象及び感染症について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、資材の改訂要否を検討する。 ・間質性肺炎について、本剤による副作用としての発現割合、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、添付文書や資材の改訂要否を検討する。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化計画の策定要否について検討を行う。
比較対照群を設定した特定使用成績調査（ネステッド・ケースコントロール研究）	
	【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：消化管穿孔 【目的】 ●●患者を対象に、（1）使用実態下における本剤群及び他治療▲▲群の消化管穿孔発現率を推定し、（2）他治療▲▲との比較から相対リスクの推定及びリスク因子の特定を行う。 【実施計画案】 ・研究デザイン：ネステッド・ケースコントロール研究 ・調査実施期間（予定）：〇〇〇〇年〇〇月～〇〇〇〇年〇〇月 ・症例登録期間（予定）：〇〇〇〇年〇〇月～〇〇〇〇年〇〇月 ・観察期間（予定）：各症例〇〇週間 （1）コホート研究（本剤の消化管穿孔発現率の推定） ・対象集団の定義：本特定使用成績調査契約締結施設において、●●と診断され、本剤又は他の薬物治療を行う予定の患者

	・曝露群（本剤群）の定義：上記●●と診断された患者のうち、本剤を使用した患者 ・対照群（他治療群）の定義：上記●●と診断された患者のうち、他治療▲▲を使用した患者 ・アウトカムの定義：登録後に主治医により消化管穿孔と診断された患者 ・目標症例数（予定）：計〇〇例 ・解析の概要：本剤群及び他治療群における消化管穿孔の累積発症割合及び発現率を算出する。 （2）ケースコントロール研究（相対リスクの推定及びリスク因子の特定） ・対象集団の定義：同上 ・ケースの定義：同上のアウトカムの定義に該当する患者 ・コントロールの定義：ケース 1 例につきコントロールとして〇例を、そのケースの消化管穿孔発症日にコホートに含まれる非発症例の中から、性別、年齢、同一施設でマッチした症例を無作為に選択 ・目標症例数（予定）：ケース症例〇〇例、コントロール症例〇〇例　（計〇〇例） ・解析の概要：本剤群及び他治療群の群間の不均衡を調整し、ロジスティックモデル解析により本剤の他治療に対するオッズ比の算出及びリスク因子の特定を行う。 【実施計画の根拠】 本剤の副作用として消化管穿孔が報告されており、使用実態下の発現率及びリスク増加の程度を勘案する必要がある。GPSP で求められる調査体制・データ保証の必要性、速やかな情報の収集と提供が可能なデザイン等の検討を行った結果、他治療群と比較したネステッド・ケースコントロール研究を特定使用成績調査として実施することとした。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 本調査最終報告書の作成時（開始 2 年後を予定）：症例登録期間、観察期間、報告書作成等の期間を考慮の上、設定した。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 追加の措置等については、必要に応じて外部医学専門家の助言を得て実施を検討する。
製造販売後臨床試験（継続投与試験）	
	【目的】 ●●●●の患者を対象として、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討する。

	【実施計画】 登録方式：中央登録方式 実施期間：製造販売承認取得日翌日～○年●月×日 評価項目： (1)主要評価項目： 効果判定委員会の評価に基づく奏功率（RECIST） (2)副次的評価項目： 1)有効性 2)安全性 3)薬物動態 【実施計画の根拠】 製造販売承認取得時に投与継続している被験者における安全性、有効性を検討する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 本試験は●年●月に国内第 II 相試験として開始され、予定例数の登録は●年●月に●例にて完了している。本剤の製造販売承認取得により本試験は終了するが、承認時に投与が継続している被験者において、各治験実施医療機関において通常診療として本剤が使用可能となるまで、当該製造販売後臨床試験を実施するものとする。 【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 試験の結果、本剤の安全性上の観点から医療現場に注意喚起が必要と判断された場合には、医薬品リスク管理計画書の見直しや使用上の注意改訂等の措置を行う。

VII.9　有効性に関する調査・試験の計画の概要

３．有効性に関する調査・試験の計画の概要

（有効性に関する調査・試験の名称）	
（有効性に関する調査・試験の名称）	

【「有効性に関する調査・試験の計画の概要」記載要領】

〇有効性に関する調査・試験について、それに係る有効性に関する検討事項、目的、根拠等について記載すること。なお、有効性に関する調査・試験が複数ある場合には、それぞれ必要な数だけ欄を増やして記載すること。

〇有効性に関する調査・試験がある場合には、その実施計画書を製造販売後調査等実施計画書として提出すること。

〔平成 24 年 4 月 26 日付 薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号

（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号通知により一部改正）〕

医薬品の有効性に関する情報の収集を目的として調査、試験等を実施する場合には、当該調査等を実施する目的、その手法等について「追加の医薬品安全性監視活動の実施計画」を参考にして簡潔にその要約を記載する。なお、医薬品安全性監視計画の策定においても有効性に関する情報の収集を考慮すること。

〔RMP 指針より一部改変〕

※有効性に関する調査・試験の概要を既に「２．医薬品安全性監視計画の概要」へ記載している場合、「２．医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。」と記載することが推奨される。

〔各社経験に基づく自主ガイダンス〕

記載例

３．有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（長期観察）	
	２．医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。
製造販売後臨床試験（継続投与試験）	
	２．医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。

VII.10 リスク最小化計画の概要

４．リスク最小化計画の概要

<table>
<tr><td colspan="2">通常のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td colspan="2">通常のリスク最小化活動の概要：</td></tr>
<tr><td colspan="2">追加のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td colspan="2">（リスク最小化活動の名称）</td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">（リスク最小化活動の名称）</td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
</table>

【「リスク最小化計画の概要」記載要領】

リスク最小化計画とは、医薬品の承認時までに得られた情報及び当該医薬品の製造販売後に医薬品安全性監視活動により収集された安全性等に関する情報並びにそれらの情報の評価に基づき、当該医薬品のリスクを最小に抑え、ベネフィット・リスクバランスを適切に維持するために実施する個々のリスク最小化活動の全般を束ねたものをいう。リスク最小化活動は、全ての医薬品において通常行われる活動と、当該医薬品の特性等を踏まえ、必要に応じて通常のリスク最小化活動に追加して行われる活動がある。

〔平成 24 年 4 月 11 日付　薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号〕

VII.10.1　通常のリスク最小化活動

医薬品の用法・用量、効能・効果等の製造販売承認事項及び当該医薬品の使用上の注意を記載した法第52条に規定する添付文書を作成し、また、必要に応じて改訂し、その内容を医療従事者に対して情報提供することは、通常行われるべきリスク最小化活動であり、その実施体制と併せて通常のリスク最小化活動として要約する。

また、患者向医薬品ガイドは、通常のリスク最小化活動とする。

〔平成 24 年 4 月 11 日付　薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号より一部改変〕

VII.10.2　追加のリスク最小化活動

「追加のリスク最小化活動」について、それに係る安全性検討事項、目的、根拠等について記載すること。追加のリスク最小化活動が複数ある場合には、それぞれ必要な数だけ欄を増やして記載すること。

〔平成 24 年 4 月 26 日付 薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号

（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号通知により一部改正）〕

追加のリスク最小化活動としては、例えば、以下に示すような、通常行われる添付文書情報の提供に加えて、特に安全性検討事項について行われる医療従事者への情報提供、当該医薬品の投与対象となる患者への情報提供、当該医薬品の使用条件の設定等がある。個別の医薬品の特性等に応じて、これらのリスク最小化活動の実施の必要性及び組合せを検討し、追加のリスク最小化計画を策定する。

①　医療従事者への追加の情報提供

○　市販直後調査による情報提供

市販直後調査は、当該医薬品の適正使用に関する理解を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施し、副作用等の被害を最小限にすることを目的として、医薬品の販売開始後の６か月間行われる。本活動は、追加の医薬品安全性監視活動である

とともに、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行う、追加のリスク最小化活動でもある。

○ 適正使用のための資材の作成及び配布

安全性検討事項に関連し、医薬品の適正使用を医療従事者に対し周知するため、総合機構と協議のうえ、適正使用のための資材を作成し、配布する。

○ 製造販売後の医薬品安全性監視活動により得られた情報の迅速な公表

安全性検討事項に関し、医薬品の使用に際して特段の注意が必要な場合等においては、製造販売後の医薬品安全性監視活動により得られた副作用等の集積状況等を当該医薬品の製造販売業者等の特定の利用者のみ対象としたものではないホームページにおいて公表し、適切な頻度で更新を行う等により、医療従事者に対する周知を行う。この際には、関係学会等との連携を図ることや、総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページにも掲載を行うこと等も考慮する。

○ その他

安全性検討事項に関連する関係学会等の第三者の作成する適正使用を目的としたガイドライン等が存在する場合には、それらを活用して情報提供する。

② 患者への情報提供

○ 安全性検討事項に応じた資材の作成及び提供

安全性検討事項に関連し、総合機構と協議のうえ、医薬品の特性等に応じて、患者手帳等の個別の注意点等を記載した患者向け資材を作成し、提供する。

③ 医薬品の使用条件の設定

医薬品の特性や対象疾患の性質等に鑑み、適正使用による安全性の確保を目的として、必要に応じて使用に当たっての条件を設定する。医薬品の製造販売業者は、当該使用条件を確保し得る医療機関に対して医薬品を納入する等、製造販売に当たって必要な措置を講ずる。これらの条件は、医薬品の添付文書の使用上の注意への記載、承認条件としての規定、安全管理手順等の一環としての規定等の形で設定される。例えば以下のものが挙げられる。

○ 専門的知識・経験のある医師による使用の確保

治療域が狭い医薬品、重篤な副作用等が懸念される医薬品等については、医薬品を処方する医師に対して、対象疾患の治療に関する高度な専門的知識及び経験を求める。また、これに加えて、投与に際して特別な注意を要する医薬品については、医薬品の使用方法等に関する講習

会の受講等、知識及び経験を確保するための一定の要件を定めた上で、製造販売業者における医師の登録等を求める。

○　医薬品の使用管理体制の確保

重篤な副作用等により致命的な経過をたどる可能性がある医薬品、投与後の患者の状態の厳格な管理が必要な医薬品等については、緊急時に十分な対応が可能な医療機関での使用、入院管理下での投与等の使用管理体制の確保を求める。特別な薬剤管理が必要な医薬品については、管理体制の確保や、医師、薬剤師等の登録を求める。

○　投与対象患者の慎重な選定

医薬品の有効性、安全性を確保する上で、投与対象となる患者を特に慎重に選定する必要がある医薬品については、患者の状態、既往歴、治療歴、併用薬等の状況を勘案した条件を設定する。特に注意を要する場合には、患者の条件への適合性に係る事前確認の確保やモニタリングの実施、医薬品の製造販売業者における投与患者の登録等を求める。

○　投与に際しての患者への説明と理解の実施

医薬品の投与に伴い致命的な副作用等の発現リスクが高く、その早期発見やその際の主治医への連絡体制の確保等を図る上で、患者側の理解が特に必要とされる医薬品等については、投与に先立ち、患者及びその家族に対して医薬品の有効性、安全性等に関する説明を十分に行い、同意を得た上で投与する旨の条件を設定する。また、特定の重篤なリスクを回避するために、患者側の理解を補助し、注意を徹底するために患者向けの資材や教育プログラム等の提供を行う。

○　特定の検査等の実施

医薬品の投与対象患者の適切な選択や、医薬品の使用により発現が予測される特定の副作用等を防止するため、医薬品の投与前又は投与後に特定の検査等を実施する旨の条件を設定する。

④　その他の活動

○　表示、容器・包装等の工夫

ヒューマンエラー防止等の観点から、医薬品の表示、容器・包装等に特別の措置を講じる。

〔RMP 指針〕

添付文書改訂の際に作成・配布する、改訂内容のみを掲載したお知らせ文書は追加のリスク最小化活動には該当しない。

なお、個別には、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長連名通知）に照らして判断の上、その記載の要否を総合機構と協議すること。

〔平成 25 年 3 月 6 日付 事務連絡
医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）その 2 について Q&A1 より一部改変〕

○ 本計画書の案を承認申請の資料として提出する場合には、その時点での実施計画書及び資材の案の概要を併せて提出することが望ましいこと。

○ 承認申請の時点以外で本計画書の案を提出する場合には、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動に関する実施計画書及び資材の案を作成し、併せて提出すること。

〔平成 24 年 4 月 26 日付 薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号
（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号通知により一部改正）〕

参考：　審査報告書における「追加のリスク最小化活動」記載状況 集計結果

2014 年 1 月 31 日までに公開された審査報告書のうち、医薬品リスク管理計画書(案)が記載されていた 19 成分 21 報告書について、追加のリスク最小化活動を集計した。集計は、RMP 指針の追加のリスク最小化活動に区分して行った。結果を下表に示す。

追加のリスク最小化活動の種類		成分数
情報提供	①市販直後調査	19
	②医療関係者	13
	③患者及びその家族	8
医薬品の使用条件の設定	④専門的知識・経験のある医師による使用の確保	2
	⑤医薬品の使用管理体制の確保	5
	⑥投与対象患者の慎重な選定	2
	⑦特定の検査等の実施	0
その他	⑧表示、容器・包装等の工夫	1

〔PMS 部会タスクフォース 2 報告書.
医薬品評価委員会, 日本製薬工業協会; 2014 年 4 月: P47-51 より抜粋〕

VII.10.2.1　追加のリスク最小化活動の実施計画

追加のリスク最小化活動を実施する場合においては、医薬品リスク管理計画書の作成又は改訂を行う。医薬品リスク管理計画書には、実施中及び実施を計画している各リスク最小化活動について、以下の事項等を含んだ概要を簡潔に記載する。

○　安全性検討事項

○　当該リスク最小化活動の目的

○　当該リスク最小化活動の具体的内容

○　当該リスク最小化活動を実施する根拠

○　当該リスク最小化活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準

○　当該リスク最小化活動の実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及びその根拠

〔RMP 指針〕

※追加のリスク最小化活動については、安全性プロファイルを踏まえて総合機構との合意に基づき実施（作成）する必要がないと判断された場合、J-RMP からは当該活動の記載削除を指示されることがある。
（ただし、企業の判断により自主的活動として実施は可能）

〔各社経験に基づく自主ガイダンス〕

記載例

4．リスク最小化計画の概要

<table>
<tr><td colspan="2">通常のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td colspan="2">通常のリスク最小化活動の概要：
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。</td></tr>
<tr><td colspan="2">追加のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td colspan="2">市販直後調査による情報提供（適応症：●●）</td></tr>
<tr><td></td><td>実施期間：販売開始後 6 ヵ月間
評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヵ月以内</td></tr>
<tr><td colspan="2">医療従事者への情報提供（適正使用ガイド）</td></tr>
<tr><td></td><td>【安全性検討事項】
過敏症関連事象、感染症、高血圧、消化管穿孔、悪性腫瘍、間質性肺炎
【目的】
本剤の安全性の包括的な情報、過敏症関連事象・感染症・高血圧・消化管穿孔・悪性腫瘍・間質性肺炎の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。
【具体的な方法】
・納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
・企業ホームページに掲載する。
【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】
販売開始後 1 年間は 1 ヵ月毎に、それ以降は半年毎及び調査・試験結果が得られた各時点において、資材配付状況、及び過敏症関連事象・感染症・高血圧・消化管穿孔・悪性腫瘍・間質性肺炎の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。
報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</td></tr>
<tr><td colspan="2">患者への情報提供</td></tr>
<tr><td></td><td>【安全性検討事項】
過敏症関連事象、感染症、高血圧、消化管穿孔
【目的】
本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すた</td></tr>
</table>

め。とくに、高血圧については、血圧手帳を用いたセルフチェックを促すため。

【具体的な方法】

・納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。

・企業ホームページに掲載する。

【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

販売開始後 1 年間は 1 ヵ月毎に、それ以降は半年毎及び調査・試験結果が得られた各時点において、過敏症関連事象・感染症・高血圧・消化管穿孔の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表

【安全性検討事項】

過敏症関連事象、感染症、高血圧、悪性腫瘍、間質性肺炎

【目的】

製造販売後における副作用発現状況の最新情報を提供する

【具体的な方法】

実施期間：販売開始後〇年間

更新頻度：販売開始後 6 ヵ月は X ヵ月に 1 回、それ以降は Y ヵ月に 1 回更新する。

【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

販売開始後 6 ヵ月時点で更新頻度の要否の検討、また特定使用成績調査の中間報告が得られた 4 年時点で各安全性検討事項の発現状況から、本情報提供の継続の要否について検討する。

報告の予定時期：20XX 年 X 月

使用条件の設定

【安全性検討事項】

過敏症関連事象

【目的】

本剤の投与が●●の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分管理可能な医師、医療機関にてなされることを目的に、使用条件を設定する。

【具体的な方法】

○専門的知識・経験のある医師による使用の確保

医薬品を処方する医師に対して、対象疾患の治療に関する高度な専門的知識及び経験を求める。また、これに加えて、医薬品の使用方法等に関する講習会の受講等、知識及び経験を確保するための一定の要件を定めた上で、製造販売業者における医師の登録等を求める。

○医薬品の使用管理体制の確保

緊急時に十分な対応が可能な医療機関での使用、入院管理下での投与等の使用管理体制の確保を求めるとともに、管理体制の確保や、医師、薬剤師等の登録を求める。

【説明資材】

・添付文書

・製品情報概要

・インタビューフォーム

・適正使用ガイド

・患者向けハンドブック

・患者手帳

投与患者の慎重な選定

【安全性検討事項】

過敏症関連事象、感染症、消化管穿孔

【目的】

本剤の投与に伴い致命的な副作用等の発現リスクが高く、その早期発見やその際の主治医への連絡体制の確保等を図る上で、患者側の理解が特に必要とされるため設定する。

【具体的な方法】

投与に先立ち、患者及びその家族に対して医薬品の有効性、安全性等に関する説明を十分に行い、同意を得た上で投与する旨の条件を設定する。また、特定の重篤なリスクを回避するために、患者側の理解を補助し、注意を徹底するために患者向けの資材や教育プログラム等の提供を行う。

表示、容器・包装の工夫

【目的】

本剤の使用にあたって、他の製品等、処方すべきバイアルの取り違えを防止する。

【具体的な方法】

ヒューマンエラー防止等の観点から、医薬品の表示、容器・包装等に特別の措置を講じる。具体的には、●●mg、●●mg、●●mg の 3 含量に対して、含量ごとに規格カラーを分け、

	識別性の向上を図る。バイアルは分割ラベルを採用し、製剤を希釈した後、点滴バッグにラベルを貼り付ける等、医療事故防止対策のための工夫を図る。また、外箱については他製品との取り違い防止の配慮を行う。

VII.11 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

５．医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

５．１　医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日

５．２　有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日

５．３　リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況

【「医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」記載要領】

〇医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画のそれぞれについて、実施中のものだけでなく、予定のものを含めて一覧を作成すること。

〇実施状況欄は、医薬品リスク管理計画の改訂時に、その時点の医薬品リスク管理計画の実施状況について記載すること。

〔平成 24 年 4 月 26 日付 薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号

（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号通知により一部改正）〕

医薬品リスク管理計画の策定に当たっては、各医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動について、その結果の評価又は独立行政法人医薬品医療機器総合機構への報告を行う節目となる予定の時期を、各活動ごとに設定し、医薬品リスク管理計画書に記載する。

節目となる予定の時期は、各医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動ごとに設定するが、例えば、一つの活動で複数の安全性検討事項に関する検討を行う場合には、それぞれの安全性検討事項に関する目標を適切な時期に達成することができるように、各安全性検討事項に対応した節目となる評価又は報告の予定の時期を設定し、活動全体の進捗状況及び個別の安全性検討事項に係る進捗状況を管理できるようにする。

節目となる予定の時期を設定するに当たって考慮する点として、例えば以下の事項が挙げられる。

〇　有害事象について事前に設定しておいた頻度を十分な信頼性をもって検出できるようになる時期はいつか

〇　有害事象の発現に影響を及ぼすリスク因子を十分な正確さで評価できるようになる時期はいつか

〇　実施中又は実施を計画している医薬品安全性監視活動の結果を利用することができるようになる時期はいつか

〇　リスク最小化活動の対象としている安全性検討事項に関する臨床上及び保健衛生上の重要性が評価できるようになる時期はいつか（安全性検討事項が非常に重要なものである場合には、リスク最小化活動の効果について、その評価をより早期に、かつ、頻繁に行うこと）

〔RMP 指針〕

●報告書作成予定日について

医薬品安全性監視活動としての個々の調査・試験等は、結果が得られた時点で速やかに報告書を作成し、その評価結果を踏まえて、さらに必要な措置がないか検討を行う必要がある。したがって、報告書作成予定日は、再審査申請日に関係なく、個々の調査・試験等ごとに結果を製造販売業者がとりまとめる日を記載すること。

〔平成 **24** 年 **9** 月 **7** 日付 事務連絡
医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（**Q&A**）について **Q&A2** より一部改変〕

記載例

5．医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5．1　医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（適応症：△△）	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	販売開始から8ヵ月以内
市販直後調査（適応症：●●）	該当せず	販売開始から6ヵ月後	実施中	販売開始から8ヵ月以内
特定使用成績調査（長期観察）	△例／○例	・安全性定期報告時 ・開始後4年（中間報告書作成時） ・6年（最終報告書作成時）	実施中	・開始後4年（中間報告書作成時） ・開始後6年（最終報告書作成時）
比較対照群を設定した特定使用成績調査（ネステッド・ケースコントロール研究）	△例／○例	・安全性定期報告時	実施中	・開始後2年（最終報告書作成時）
製造販売後臨床試験（継続投与試験）	◇例	安全性定期報告時	製造販売承認翌日より実施	平成●●年●●月報告済

５．２　有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査･試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査（長期観察）	□例（2 年を超える使用症例として）	･安全性定期報告時 ・開始後 4 年（中間報告書作成時） ・6 年（最終報告書作成時）	実施中	･開始後 4 年（中間報告書作成時） ･開始後 6 年（最終報告書作成時）
製造販売後臨床試験（継続投与試験）	◇例	安全性定期報告時	終了	平成●●年●●月●●日報告済

５．３　リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイド		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査（適応症：△△）	販売開始から 6 ヵ月後	終了
市販直後調査（適応症：●●）	販売開始から 6 ヵ月後	実施中
適正使用のための資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告書提出時 追加の措置実施 1 年後	実施中
患者への情報提供	安全性定期報告書提出時 追加の措置実施 1 年後	実施中
企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表	・販売開始後 6 ヵ月 ・販売開始後 4 年	実施中
投与患者の慎重な選定	計画中	計画中
表示、容器・包装の工夫	計画中	計画中

VII.12 医薬品リスク管理計画のための組織体制

６．医薬品リスク管理計画のための組織体制

６．１　責任者

責任者	所属	氏名
安全管理責任者		
製造販売後調査等 管理責任者		

６．２　安全管理業務のための組織体制

６．３　製造販売後調査等業務のための組織体制

【「医薬品リスク管理計画のための組織体制」記載要領】

○「責任者」については、安全管理責任者及び製造販売後調査等管理責任者を記載し、兼務の場合はその旨を記載すること。

○「安全管理業務のための組織体制」及び「製造販売後調査等業務のための組織体制」については、製造販売業者におけるそれぞれの業務の全般を概説し、関連する部門について、会社組織全体の中における位置付け及び医薬品リスク管理計画の実施における連携を確認できる組織図等の資料を添付すること。

「６．２　安全管理業務のための組織体制」において、医薬品リスク管理計画書の作成者を明記すること。

〔平成 24 年 4 月 26 日付 薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号

（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号通知により一部改正）〕

記載例

６．医薬品リスク管理計画のための組織体制

６．１　責任者

責任者	所属	氏名
安全管理責任者	医薬品安全性保証部	○○　○○
製造販売後調査等 管理責任者	市販後調査部	○○　○○

６．２　安全管理業務のための組織体制

別紙①のとおり

医薬品リスク管理計画書の作成者：安全管理責任者

６．３　製造販売後調査等業務のための組織体制

別紙②のとおり

VII.13 参考資料

７．参考資料

【「参考資料」記載要領】

本計画書に添付する参考資料については一覧を作成すること。

参考資料として、承認申請に際し申請書に添付した資料の概要（薬事・食品衛生審議会担当部会用）、審査報告書、薬事･食品衛生審議会の審議結果報告書、添付文書（案）を添付すること。

〔平成 24 年 4 月 26 日付 薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号

（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号通知により一部改正）〕

医薬品リスク管理計画書を変更し提出する場合には、これらの参考資料のうち、最新の添付文書とともに変更する内容に応じて関連資料を添付すること。なお、製造販売後調査等実施計画書の変更に伴い医薬品リスク管理計画書の内容に変更が生じた場合には、変更箇所を明記した変更後の製造販売後調査等実施計画書及び変更前の製造販売後調査等実施計画書の写しを添付すること。

〔平成 24 年 9 月 7 日付 事務連絡
医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）について Q&A3 より〕

その他、提出すべき資料としてはリスク最小化活動に関する資材等が該当するが、変更がなければ医薬品リスク管理計画書の届出の度に提出する必要はなく、本項において「提出済み」と記載すること。なお、製造販売後調査等実施計画書は、参考資料ではなく、医薬品リスク管理計画書に添付して提出すること。

〔平成 25 年 12 月 25 日付 事務連絡
医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）その 3 について Q&A3 より一部改変〕

記載例１（承認申請時）

７．参考資料

資料の名称	資料番号
安全管理業務のための組織体制	別紙①
製造販売後調査等業務のための組織体制	別紙②
承認申請に際し申請書に添付した資料の概要（薬事・食品衛生審議会担当部会用）	
審査報告書	
薬事･食品衛生審議会の審査結果報告書	
添付文書（案）	CTD1.8 に添付
医療従事者向け資材（骨子案）	添付資料③
患者向け資材（教育プログラム資材含む）（骨子案）	添付資料④

記載例２（承認後　初回提出時）

７．参考資料

資料の名称	資料番号
安全管理業務のための組織体制	別紙①
製造販売後調査等業務のための組織体制	別紙②
承認申請に際し申請書に添付した資料の概要（薬事・食品衛生審議会担当部会用）	添付資料①
審査報告書	添付資料②
薬事･食品衛生審議会の審査結果報告書	添付資料③
添付文書	添付資料④
医療従事者向け資材	添付資料⑤
患者向け資材（教育プログラム資材含む）	添付資料⑥

記載例３（承認後　２回目以降提出時）

７．参考資料

資料の名称	資料番号
安全管理業務のための組織体制	別紙①
製造販売後調査等業務のための組織体制	別紙②
承認申請に際し申請書に添付した資料の概要（薬事・食品衛生審議会担当部会用）	提出済み
審査報告書	提出済み
薬事･食品衛生審議会の審査結果報告書	提出済み
添付文書	提出済み
医療従事者向け資材	提出済み
患者向け資材（教育プログラム資材含む）	提出済み

VIII. 全般的な留意点

VIII.1 J-RMP の新規作成（申請時）

医薬品リスク管理計画の策定に当たっては、安全性検討事項に応じて、通常の医薬品安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動に加えて、追加の措置の必要性を検討し、それらを実施するか否かについて、その理由や手法とともに医薬品リスク管理計画書に明確に記載する。なお、医薬品リスク管理計画については、承認審査の過程においてその妥当性が検討されることになるので、その検討の内容を反映するため、審査報告書の記載内容との整合性を図って整備すること。

追加の措置の必要性を検討するに当たって考慮する点として、例えば以下の事項が挙げられる。

○　推定使用患者数

○　投与状況

○　特定されているリスク集団

○　対象疾患の重篤性、合併症の重篤性及び背景発現率

○　副作用がベネフィット・リスクバランス又は保健衛生の状況に対して及ぼす影響の大きさ

○　重篤な副作用の重症度、頻度、可逆性及び予防可能性

○　リスク最小化活動の実施により期待される効果

○　海外での開発又は製造販売の状況

○　海外との安全性プロファイルの相違

○　海外で実施されている調査・試験の状況及び結果

○　海外で執られた安全対策

安全性検討事項を踏まえた医薬品リスク管理計画の検討の結果として、追加の措置が必要でないと判断される医薬品においても、通常の医薬品安全性監視活動として、法に基づく副作用及び感染症情報の収集、報告等、並びに通常のリスク最小化活動としての添付文書等による情報提供の適切な実施が義務付けられていることに留意する。

〔RMP 指針〕

原則、医薬品リスク管理計画書の検討対象は承認の範囲内である。しかし、適応外での使用等によるリスクについても、特に着目すべき状況にあるなど、医薬品リスク管理計画書の対象に含めるか検討が必要な場合もある。

〔平成 24 年 9 月 7 日付 事務連絡
医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）について Q&A13 より〕

VIII.2 承認申請時の J-RMP の提出（M1.11）

承認審査中における医薬品リスク管理計画に関する相談は、総合機構の各担当審査チームへ行うこと。また、承認事項一部変更承認申請中の場合で審査内容にかかる計画についても同様である。

承認申請前の相談については、従来の製造販売後調査等に関する相談と同様に対面助言を利用して、総合機構の担当審査チームに相談すること。

〔平成 24 年 9 月 7 日付 事務連絡
医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）について Q&A11 より一部改変〕

VIII.2.1 公知申請を行う場合

既に医薬品リスク管理計画書を提出している品目では、「品目の概要」の「効能又は効果」欄等の記載整備を含めて、必要な変更を行った上で、申請時に提出すること。

医薬品リスク管理計画書を提出していない品目では、その申請に係る効能又は効果等が医学薬学上公知であることから、申請時の提出は不要であり、申請時のコモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）のモジュール 1.11 にはその旨を簡潔に記載すること。ただし、承認審査の過程において追加の措置が必要と判断され、医薬品リスク管理計画書の提出が必要となる場合もある。なお、申請時において、追加の措置が必要と申請者が判断する場合においては、申請時に医薬品リスク管理計画書（案）を提出することで差し支えない。

〔平成 25 年 3 月 6 日付 事務連絡
医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）その 2 について Q&A9〕

VIII.2.2 配合剤の申請を行う場合

配合剤として一つの医薬品リスク管理計画書を提出すること。なお、安全性検討事項の特定に当たっては、配合又は併用によるリスクのみでなく、各有効成分のリスクについても考慮すること。

〔平成 25 年 3 月 6 日付 事務連絡
医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）その 2 について Q&A10〕

VIII.2.3 治験から製造販売後臨床試験へ移行する場合

承認の際に、治験から製造販売後臨床試験へ移行する場合は、治験届の備考欄にその旨記載することで、承認 1 か月前に医薬品リスク管理計画書及び製販後臨床試験実施計画書を届け出る必要はない。その場合、事後的（承認後）に販売の 1 か月前（承認事項一部変更承認の場合は、承認の日から 2 週間以内）に医薬品リスク管理計画書を提出する際、当該試験に係る製造販売後臨床試験実施計画書を提出すること。

なお、製造販売後臨床試験実施計画書の事前の提出は不要とするが、GCP 省令等に基づき、引き続き、製造販売後臨床試験実施計画書の作成・保存等は必要であること。

〔平成 25 年 12 月 25 日付 事務連絡
医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）その 3 について Q&A4 より一部改変〕

VIII.3 製造販売承認時における J-RMP の提出

○ 新医療用医薬品の承認申請に当たっては、「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」（平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 899 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）の記の第三のⅠ．1．（11）及び別紙 2 の 11 に示す製造販売後調査等基本計画書の案を提出することとしている。平成 25 年 4 月 1 日以降に承認申請を行う品目については、この製造販売後調査等基本計画書の案に代えて、別紙様式により作成した医薬品リスク管理計画書の案を原則として販売開始予定時期の 1 か月前までに、参考資料とともに提出すること。

○ バイオ後続品の承認申請に当たっては、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（平成 21 年 3 月 4 日付け薬食審査発第 0304007 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の別添の 9. に基づき製造販売後調査とリスク管理計画の具体的な方法や計画を提出することとしている。平成 25 年 4 月 1 日以降に承認申請を行う品目については、これに代えて、別紙様式により作成した医薬品リスク管理計画書の案を原則として販売開始予定時期の 1 か月前までに、参考資料とともに提出すること。

〔平成 25 年 12 月 25 日付 事務連絡
医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）その 3 について Q&A4 より一部改変〕

○ 承認事項一部変更の場合には、当該承認事項一部変更承認の日から 2 週間以内に提出すること。

〔平成 24 年 9 月 7 日付 事務連絡
医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）について Q&A5 より一部改変〕

○ 追加の医薬品安全性監視活動についての個別の製造販売後調査等実施計画書は、策定通知（平成 24 年 4 月 26 日付　薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号）の別添に掲げる事項を記載し、原則として調査又は試験の開始予定時期の 1 か月前までに提出すること。

○ 提出方法は、総合機構審査業務部業務第一課に直接持参又は郵送すること。

○ 提出部数は、正本 1 部及び副本 2 部とすること。

〔平成 24 年 4 月 26 日付 薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号

（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号通知により一部改正）〕

※使用成績調査又は製造販売後臨床試験を実施する場合、開始予定時期の1か月前までに実施計画書を提出し、提出後1か月経過後、総合機構から連絡がなければ、実施してよいと考えてよい。

〔各社経験に基づく自主ガイダンス〕

VIII.4 J-RMPの評価

医薬品リスク管理計画を一度策定した後にも、製造販売後の状況に応じて適切に見直しを行い、医薬品のベネフィット・リスクバランスを適正に維持するよう、その内容を改訂する必要がある。

医薬品リスク管理計画に含まれるそれぞれの医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の実施状況に応じて見直しを行うことが必要であり、例えば以下の時点が挙げられる。

○ 製造販売後に新たな安全性の懸念が判明した場合など、安全性検討事項の内容に変更があった時

○ 医薬品リスク管理計画で設定している節目となる時期

○ 規制に基づく又は総合機構から指示されている定期的な報告の時期

○ 新医薬品の再審査申請を行う時

各医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動については、医薬品リスク管理計画に基づき、実施状況及び得られた結果についての評価を、安全性定期報告等の節目となる時期に適切に行う。

特にリスク最小化活動の結果の評価については、安全対策の前後でのリスク最小化活動の実施状況や副作用症例の発生状況を評価する等、医薬品、副作用の特性に応じ、可能な範囲の評価方法で評価すること。

〔RMP指針〕

〔平成24年9月7日付 事務連絡
医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）について Q&A10より一部改変〕

評価の際には、医薬品リスク管理計画に基づいて実施された各活動から得られた情報を踏まえて、医薬品のベネフィット・リスクバランスに関する評価及び考察も行う。

この報告の際には、医薬品リスク管理計画の見直しについてその検討結果も報告することとし、計画の変更を行う場合には、必要に応じ、事前に総合機構と相談を行う。報告の内容については、総合機構において確認を行い、何らかの対策が必要と判断された場合には、製造販売業者に対する指示が行われる。

〔RMP指針〕

VIII.5 J-RMP の改訂

医薬品リスク管理計画の変更に当たっては、軽微な変更を除き、最新の医薬品リスク管理計画書を総合機構に提出する。提出に当たっては、変更部分に下線を引くとともに、参考として直近の提出内容を併記すること。

〔平成 24 年 4 月 26 日付 薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号

（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号通知により一部改正）〕

医薬品リスク管理計画書の変更に当たっては、軽微な変更を除き、最新の医薬品リスク管理計画書を総合機構に提出する。変更する項目により、以下に従って提出すること。なお、いずれの場合においても、必要に応じ、事前に総合機構に相談すること

１．安全性検討事項又は有効性に関する検討事項

１）安全性検討事項又は有効性に関する検討事項の追加・削除・変更が生じたとき：

変更を加えた最新の医薬品リスク管理計画書をすみやかに総合機構に提出すること。

２．医薬品安全性監視活動又は有効性に関する調査・試験に関する項目

１）医薬品安全性監視活動又は有効性に関する調査・試験を新たに追加するとき：

当該活動又は調査・試験の開始予定時期の1ヶ月前までに、変更を加えた最新の医薬品リスク管理計画書を総合機構に提出すること。

２）実施中の医薬品安全性監視活動又は有効性に関する調査・試験の内容を変更するとき（製造販売後調査等実施計画書を変更するときを含む。ただし、軽微な変更を除く。）：

当該活動又は調査・試験の内容に変更が生じる時期の1ヶ月前までに、変更を加えた最新の医薬品リスク管理計画書を総合機構に提出すること。

３）医薬品安全性監視活動又は有効性に関する調査・試験が終了したとき：

当該活動又は調査・試験の終了後、変更を加えた最新の医薬品リスク管理計画書をすみやかに総合機構に提出すること。

３．リスク最小化活動に関する項目

１）リスク最小化活動を新たに追加するとき：

医薬品リスク管理計画書を変更する前に、総合機構に相談すること。

２）実施中のリスク最小化活動の内容を変更するとき（ただし、軽微な変更を除く。）：

重要な変更については、医薬品リスク管理計画書を変更する前に総合機構に相談すること。それ以外については、変更を加えた最新の医薬品リスク管理計画書をすみやかに総合機構に提出すること。

３）リスク最小化活動が終了したとき：

変更を加えた最新の医薬品リスク管理計画書をすみやかに総合機構に提出すること。

総合機構は、最新の医薬品リスク管理計画書の提出から1ヶ月以内に問題点の有無について連絡する。なお、医薬品リスク管理計画書の添付資料に変更が生じた場合には、様式の変更の履歴欄に変更内容の概略を記載するとともに、変更内容の詳細を明記した資料及び最新の参考資料を合わせて提出すること。

〔平成25年3月6日付 事務連絡
医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）その2について Q&A8〕

※軽微な変更とは、例えば以下のようなものを言う。

○ 本計画書に添付される、調査や試験、研究の実施計画書における安全性や有効性の解析・評価に影響のない項目の追加、変更、削除

- 調査予定施設数（診療科別）の変更
- 調査票
  - 調査票のレイアウトの変更（記載項目の位置の移動、欄の拡大・縮小）
  - 記載項目の説明の変更
  - 使用上の注意の改訂や注目すべき副作用の追加による副作用の例示の追加
- 調査項目
  - 調査全体、特に有効性、安全性の解析に影響のない項目の追加、変更、削除
- 調査期間
  - 販売開始の遅延による調査開始日の変更
  - 調査票の収集遅延により、調査期間の短期間ではあるが延長
  - 総予定症例数に変更はないが、調査期間を短縮
- その他
  - Contract Research Organization（CRO）未定だったものが決定した場合

○ リスク最小化活動において医療従事者や患者に提供する資材のデザイン変更

〔各社経験に基づく自主ガイダンス〕

追加の医薬品安全性監視活動について、個別の製造販売後調査等実施計画書の変更を行う場合は、最新の医薬品リスク管理計画書と共に提出すること。ただし、軽微な変更の場合はこの限りではない。

〔平成24年9月7日付 事務連絡
医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）について Q&A8より一部改変〕

添付文書の改訂等に伴う相談及びその他市販後製品の安全対策に関する相談のご案内
（医薬品医療機器総合機構安全第一部、安全第二部）

医薬品医療機器総合機構安全第一部、安全第二部では、医薬品及び医療機器の安全性に関して、製造販売業者を対象に添付文書及び患者向け説明文書（取扱説明書を含む。）の改訂等に伴う相談【改訂相談】及びその他市販後製品の安全対策計画（製品の改善、開発を含む。）に関する相談【その他の相談】を受け付ける際には、ファクシミリによる受け付けを行ってきたところです。

この度、平成 26 年 4 月 1 日から、面会相談の申込について、次のとおりメールでも受け付けることと致しましたので連絡致します。

医薬品　（anzen2-menkai@pmda.go.jp）

医療機器　（anzen1-menkai@pmda.go.jp）

面会相談申込票を別紙のとおり変更し、さらに医薬品については製造販売後における医薬品リスク管理計画の改訂等に伴う相談も受け付けることと致しました。なお、面会相談申込票は、以下の医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載しております。

添付文書の改訂等に伴う相談及びその他市販後製品の安全対策に関する相談のご案内

http://www.pmda.go.jp/operations/anzen/info/bunsyosoudan.html

〔平成 26 年 3 月 25 日付 事務連絡 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構安全第一部、安全第二部 医薬品及び医療機器の添付文書の改訂等に伴う面会相談申込票及び受付方法の変更について〕

面会相談申込票（医薬品の添付文書改訂等）

宛先：　〔FAX ：03-3506-9441〕

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 安全第二部 宛　〔e-mail：anzen2-menkai@pmda.go.jp〕

会　　社　　名		担当者名	
販　　売　　名		Ｔ　Ｅ　Ｌ	
一　　般　　名		Ｆ　Ａ　Ｘ	
		ｅ－ｍａｉｌ	
薬効分類番号等注）			

注）記入形式：薬効分類番号（3桁）＋薬効分類名

<相談内容>

１．改訂等項目

①「添付文書」

□警告　□禁忌　□原則禁忌　□効能・効果に関連する使用上の注意

□用法・用量に関連する使用上の注意　□慎重投与　□重要な基本的注意

□相互作用　□副作用（重大な副作用）　□副作用（その他の副作用）

□高齢者への投与　□妊婦、産婦、授乳婦等への投与　□小児等への投与

□臨床検査結果に及ぼす影響　□過量投与　□適用上の注意　□その他の注意

②「患者向医薬品ガイド」

□あり　（改訂の必要性：□あり　□なし）

□なし　（新規作成の必要性：□あり　□なし）

③「医薬品リスク管理計画（ＲＭＰ：Risk Management Plan）」

□あり　（改訂の必要性：□あり　□なし）

□なし　（新規作成の必要性：□あり　□なし）

２．改訂内容（具体的に）

※　既に「使用上の注意」、「患者向医薬品ガイド」及び「医薬品リスク管理計画」の改訂（案）を作成している場合には、下欄に「別添参照」と記載し、『改訂案』及び『「使用上の注意」の改訂資料』を添付すること.

<希望事項>

相談希望日

第１希望：平成　年　月　日　AM or PM

第２希望：平成　年　月　日　AM or PM

第３希望：平成　年　月　日　AM or PM

---- <医薬品医療機器総合機構処理欄>　※以下の欄への記入は不要です。----

<対応状況>

１．相談日　　　　　対応者：〔　　　　　　　　　〕

□相談日〔平成　　年　　月　　日　　時　　分〕　　　□その他（相談不要）

２．相談結果等

[　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　]

※市販直後調査が終了した場合には、J-RMP の変更の届出が必要である。「１．１　安全性検討事項」の項、「２．医薬品安全性監視計画の概要」の項、「４．リスク最小化計画の概要」の項の市販直後調査による情報提供に関する記載を削除し、「５．１医薬品安全性監視計画の一覧」の項及び「５．３リスク最小化計画の一覧」の項の市販直後調査の実施状況については、状況を「終了」へ変更する。

※必要に応じ、J-RMP に関する変更内容等は、前述の面会相談申込票（医薬品の添付文書改訂等）を用いて事前に医薬品医療機器総合機構安全第二部へ相談すること。相談の際には、改訂個所を明示した新旧対照表を作成すること。

※追加のリスク最小化活動に記載している情報提供物を改訂する際、専門医からの校閲等により改訂に時間を要する場合、J-RMP の改訂を先行し、後日情報提供物の改訂版を提出することもあり得るが、対応については事前に総合機構へ相談すること。

〔各社経験に基づく自主ガイダンス〕

VIII.6 製造販売後における新たな J-RMP の作成

製造販売後に新たな安全性の懸念が判明し、医薬品リスク管理計画を作成・変更する場合の医薬品リスク管理計画書の提出時期や内容については、総合機構に相談すること。

〔平成 24 年 4 月 26 日付 薬食審査発 0426 第 2 号・薬食安発 0426 第 1 号

（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号通知により一部改正）〕

医薬品リスク管理計画書を提出していない品目で、「従来の製造販売後調査等基本計画書」を変更・追加する場合は、「従来の製造販売後調査等基本計画書」の変更届・追加届の様式を提出することでよい。ただし、一変申請や製造販売後の新たな安全性の懸念が判明し、変更する場合については、総合機構に相談すること。また、追加の医薬品安全性監視計画や追加のリスク最小化計画が必要とされた場合は、医薬品リスク管理計画書の提出が必要となる。原則、医薬品リスク管理計画書は一つの有効成分毎に作成されるものであることから、既承認部分についても必要な内容を記載すること。

一変申請で医薬品リスク管理計画書を提出する場合は、当該承認事項一部変更承認の日から 2 週間以内に提出すること。

なお、一変申請中に新たな一変申請を行う場合にも、申請中の効能・効果等に関する内容も反映した医薬品リスク管理計画書（案）を提出することが望ましい。

〔RMP 指針〕

〔平成 24 年 9 月 7 日付 事務連絡

医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）について Q&A1、5、6 より一部改変〕

〔平成 25 年 3 月 6 日付 事務連絡

医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）その 2 について Q&A6〕

安全性検討事項は既承認の承認事項に係る審査報告書及び最新の添付文書等を基に特定するが、使用上の注意に記載されている内容を全て安全性検討事項に含める必要はなく、逆に安全性検討事項を必ずしも全て使用上の注意に記載する必要もないので、個別に判断すること。

医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動については、医薬品リスク管理計画書の各項に、提出時点で実施中及び計画中の活動のみ記載すること。このとき、実施中の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験の概要は、既に提出済みの製造販売後調査等基本計画書を基に、節目となる予定の時期も含め、必要な内容を記載すること。新たに実施する追加の措置の実施時期及び医薬品リスク管理計画書の提出時期については、事前に総合機構に相談すること。

なお、提出された医薬品リスク管理計画書のうち、新たに実施する追加の措置に関する記載以外の部分については、提出から 3 ヶ月以内に総合機構から問題点の有無について連絡がある。

〔平成 25 年 3 月 6 日付 事務連絡

医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）その 2 について Q&A2、3、4、7 より

一部改変〕

VIII.7 J-RMP の公表

VIII.7.1 公表の対象

（1） 平成 25 年 4 月 1 日以降に製造販売承認申請を行う新医療用医薬品及びバイオ後続品について、総合機構に提出された医薬品リスク管理計画書

（2） 平成 25 年 4 月 1 日以降に製造販売後に新たな安全性の懸念が判明し、製造販売業者により総合機構に提出された医薬品リスク管理計画書

（3） （1）又は（2）により総合機構に提出された医薬品リスク管理計画書について変更を行い、製造販売業者により総合機構に提出された最新の医薬品リスク管理計画書

〔平成 25 年 3 月 4 日付 薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号より一部改変〕

VIII.7.2 公表資料の内容

総合機構に提出した医薬品リスク管理計画書のうち、品目の概要及び変更の履歴を含む表紙（提出者の印影、担当者の氏名及び連絡先を除く。）並びに「1．医薬品リスク管理計画の概要」から「5．3リスク最小化計画の一覧」までを公表資料とすること。

〔平成 25 年 3 月 4 日付 薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号〕

VIII.7.3 公表資料の作成

（1） 表題を「○○○（販売名）に係る医薬品リスク管理計画書」とし、資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は提出者にある旨を明記した公表資料の表紙を付すこと。なお、医薬品の販売名が複数となる場合は、公表資料の表紙の表題は、「○○○（販売名）/△△△（販売名）に係る医薬品リスク管理計画書」とする等、それぞれの販売名を確認できるようにすること。

（2） 複数の者が連名で一つの医薬品リスク管理計画書を総合機構に提出した場合は、公表資料についても、同様に連名で作成すること。

（3） 文書は、テキストベースの PDF ファイルとし、コピープロテクトは施さないこと。ファイル名の付け方に関する留意点は、以下の通りである。

［ファイル名の付け方］

・ファイル名

業者コード（9 桁）_ 承認番号（13 桁）_ RMP _ バージョン番号（3 桁）. 拡張子

ファイル名の例：「12345678_21000AMY00123_RMP_001.pdf」

・全般的な留意事項

文字は全て半角を用いる。ファイル名のアルファベットは大文字、拡張子は小文字を用いる。また、「_」はアンダーバーを用いる。

・業者コード

承認申請書に記載した業者コードを用いる。共同開発の場合には、代表会社のコードとする。

・承認番号

承認番号の上 13 桁を用いる。複数の品目がある場合には、それらのうち、承認番号の一番小さいものを用いる。共同開発で複数の品目がある場合には、代表会社の承認取得品目のうち、承認番号の一番小さいものを用いる。

・バージョン番号

初回提出時には「001」を設定し、総合機構に提出するごとに番号を 1 ずつ大きくすること。

例：初回時「RMP_001」、2 回目「RMP_002」

〔平成 25 年 3 月 4 日付 薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号より一部改変〕

（下線部を改変：ファイル名の業者コード 8 桁→9 桁）

VIII.7.4　公表資料の提出

（１）医薬品リスク管理計画書が提出された後、総合機構は、提出者に公表資料の電子ファイルを提出するよう連絡する。提出者は、総合機構から連絡を受けた後、原則 5 営業日以内に、公表資料を総合機構安全第一部安全性情報課に提出すること。

（２）公表資料の提出は、以下によること。

① 電子メールへの添付により提出する場合

・ 添付する公表資料のファイル容量は、3MB を超えないこと。3MB を超える場合は分割せず、電子媒体（後述②参照）により提出すること。

・ 電子メールの本文に、提出者名、当該医薬品の販売名、一般名及び承認年月日を記載すること。

・提出先は、総合機構安全第一部安全性情報課 RMP 公表担当宛て（rmp@pmda.go.jp）とすること。

② 電子媒体により提出する場合

・ 電子媒体は、CD-R か DVD-R のいずれかとすること。

・ 電子媒体に、「RMP」という文言、提出者名、当該医薬品の販売名、一般名及び承認年月日を記載すること。

・ 提出先は、総合機構安全第一部安全性情報課 RMP 公表担当宛てとすること。

（３）提出されたファイルは、総合機構により速やかに医薬品医療機器等情報提供ホームページに掲載される。

〔平成 25 年 3 月 4 日付 薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号より一部改変〕

VIII.8 その他の留意点

VIII.8.1 承認条件の取り扱いについて

医薬品リスク管理計画の策定・実施に係る承認条件は、追加の医薬品安全性監視計画または追加のリスク最小化計画の全てについて、通常の措置も含めて、再審査の際に総合機構による評価を受け、取扱いが検討される。なお、再審査終了後の品目における承認条件の取扱いについては、個別に総合機構に相談すること。

〔平成 25 年 12 月 25 日付 事務連絡
医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）その 3 について　Q&A5 より一部改変〕

VIII.8.2 再審査期間終了後及び再審査対象外医薬品の評価報告について

再審査期間中の新医薬品以外の医薬品の報告の様式、提出等については、「医薬品リスク管理計画の実施に基づく再審査期間終了後の評価報告について」（平成 25 年 12 月 20 日付け薬食安発 1220 第 14 号）に従って提出すること。なお、対象となる医薬品の範囲は、指針通知に基づき医薬品リスク管理計画の評価結果の報告が必要な医薬品であって、再審査期間中の新医薬品以外のものである。

〔平成 25 年 12 月 20 日付 薬食安発 1220 第 14 号より一部改変〕

IX. 付録

IX.1 関連通知

医薬品医療機器情報提供ホームページ参照のこと。

http://www.info.pmda.go.jp/rmp/to_company.html

IX.2 参考資料

1. 医薬品リスク管理計画ガイダンス（案）に対するご意見募集の結果について（平成 24 年 7 月 3 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課・審査管理課）
2. 医薬品安全性監視の計画について（ICH E2E ガイドライン）（平成 17 年 9 月 16 日付け薬食審査発第 0916001 号・薬食安発第 0916001 号）
3. DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT E2F Step4 version.（ICH E2F ガイドライン ステップ 4 文書（英文））2010 August 17.
4. 定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（ICH E2C(R2)ガイドライン　ステップ 4 文書（英文））2012 December 17.
5. Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance. Report of CIOMS Working Group VIII.（資料添付なし）
6. Guideline on GVP（EU の GVP ガイドライン）. Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c
7. 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令及び医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令に関する意見募集の実施について（GVP/GPSP 省令改正案パブコメ）

IX.3 シグナル検出の留意事項（CIOMSⅧ及び EU Guideline Module Ⅸを引用）

シグナル検出には個別症例安全報告（ICSRs）のレビューを主体とした伝統的な方法、AERS のような副作用症例報告のデータベース（DB）を利用した統計的な方法、又は統計的手法と ICSRs のレビューを併用する場合があるが、それぞれのシグナル検出におけるシグナルの管理プロセスを明確にしておく必要がある。

シグナル検出の管理プロセスは、シグナル検出から措置勧告までのすべてのステップにおよんでおり、次のようなステップが知られている。

①シグナルの検出

②シグナルの妥当性検討

③シグナル分析と優先順位付け

④シグナルの評価（新たな関連する情報の収集、リスクの決定）

⑤必要に応じ対応につながる意思決定（公衆衛生上の重要度に応じた情報伝達、リスク最小化）

これらステップは一般に論理的順序に従うことになるが、シグナル検出のため利用可能な様々な情報源は、シグナル管理の運用上、ある程度の柔軟性が求められる。

- 個別症例安全報告（ICSRs）のレビューを主体としたシグナル検出の場合、検出した全てのシグナルの仮の優先順位づけや検証がこの対応には含まれている。
- 調査研究の集積結果から検出されたシグナルの場合、各々の個別症例評価は、一般的に可能でないか、又は非実用的であり、検証には追加データの収集が求められる。

IX.3.1 シグナル検出

データや情報の質と完全性は、リスク評価に最も重要である。シグナルの評価は、多角的なアプローチが必要で、事象と薬剤投与との間の因果関係を評価するためのエビデンスを収集し、シグナルが潜在的あるいは、特定されたリスクに相当するかどうかを決定する。

もしシグナルがリスクであるなら、そのリスクの定量的、定性的プロファイルを特徴づけるなどを行うべきである。

例えばリスクが特徴づけられれば、その発現を予防するための方策、影響を最小化するための方策を提案するべきである。

シグナル検出で用いられる方法は、検出で用いるデータセットに対し適切なものを使用（例えば、小さなデータセットに対し複雑な統計的ツールを用いることは不適切な場合がある）し、同一方式を適応させることが望ましい。

- 適切な情報源のデータセット
- シグナル検出活動の質を保証するシステムの設置
- シグナル検出の方法、検出する間隔

全ての安全性データソースにわたり一貫したアプローチを確保する。医学的に許容できるケースの定義の選択、つまり評価中の有害事象や障害と一致する一連の用語の選択は、全ての安全性データソースにおいて裏付けになる情報を検索する上で重要である。

IX.3.1.1 データマイニングの結果にフィルターをかけ選別するための閾値及びその他規則

初期スクリーニング手段としてのデータマイニング手法では、必然的に何らかの誤った正及び負の結果、例えばその手法の感受性及び特異性によって影響を受け、閾値及び他の選別ルールによって運用上決定される頻度が出てくる（特異的な統計アルゴリズム及び公表論文にみられる関連する閾値について）。

誤った正及び負の結果間の矛盾についての最適なレベルは、以下の点に依存して組織間で異なるであろう。

- 全シグナル検出プログラムの状況内のデータマイニングの場所、他のどのようなアプローチがデータマイニングアプローチを補足するのに用いられるかに依存する。
- 最適な手法の選択に対して影響を及ぼす諸種データセットの特性を把握する。例えば、小規模の会社のデータベースは、経過を含む詳細な症例情報をもっているかもしれないし、必要な追加情報収集のために報告者へ簡単に連絡が取れるが、不均衡分析的手段をもつ解析のために必要な規模と多様性が不足しがちである。対照的に、WHO の Vigibase 及び FDA の AERS データベースはより限られた情報しかもたないものの、何千もの市販薬について 40 年分のデータが入っている。これら 2 つのタイプのデータセットは異なる運用目的で使用される可能性があるため、データマイニングのための最適なルール（例えば、特定の統計及び閾値）も異なっている。統計上の閾値は、偽陽性／偽陰性の矛盾と同様に、臨床状況、医薬品ライフサイクルの段階、他の方法論の利用性等に応じて調節されうる。

IX.3.1.2 ケースシリーズからシグナルをレビューする際に考慮すべき基準

- リチャレンジ、ディチャレンジの両方もしくはどちらかで陽性
- メカニズムが既知である（クラスエフェクトを含む）
- 生物学的妥当性
- 症例間で、発現までの時間がもっともらしく、一貫している
- 症状のパターンが症例間で一貫している
- 報告例における交絡因子がない（特に併存疾患あるいは併用薬）
- 鑑別診断が適切に行われていることが示されており（たとえば文献報告）、自覚的データよりも他覚的データに重点を置いている
- より若い年齢グループ（たとえば小児、幼児、青年）において推定シグナルが発生している
- 意図的あるいは意図的ではない（たとえば薬剤-薬剤、あるいは薬剤-疾病の相互作用）過量投与においてシグナルが観察される

IX.3.1.3 オプション分析

事象と薬剤との関連を疑う合理的なレベルに到達しなかった場合、あるいはリスクレベルをはっきりさせられなかった場合は、その薬剤を担当する医師やチームは、ひとつ又はより多くのオプションを盛り込んだ一連のアクションを立案する必要がある。

オプションには、シグナルをより明確に良く特徴づけること、あるいは患者あるいは一般集団にとって医学的に重要な潜在的あるいは特定されたリスクを最小化することを目指した提案が含まれるかもしれない。リスクは、その特徴（たとえば予防可能性、重篤性、重症度、可逆性、公衆衛生への影響）と頻度（つまり発生する可能性）の観点から評価すべきである。

- 的を絞った臨床的調査（たとえば mechanistic safety studies）
- 比較対照をおいた観察研究（断面研究、症例対照研究、コホート研究、疫学研究；前向きあるいは後向き）
- 監視の強化あるいは追跡方法
- 積極的監視の仕組み（監視施設、ドラッグイベントモニタリング、レジストリ）
- 大規模の簡易な臨床試験（Large simple clinical trials）
- 内部あるいは外部専門家への相談

IX.3.2 シグナル妥当性確認

シグナルの妥当性確認は、新たな潜在的な因果関係の存在、又は既知の関係の新たな側面を明らかにする充分なエビデンスがあると確認するために検出したシグナルを支持するデータ評価のプロセスである。

シグナルの妥当性確認のため次のことを考慮するべきである。

- 例えば以下を含む臨床的関連；
  - 因果関係のエビデンスの強さ（例えば、報告数、曝露を考慮して、時間的関連、もっともらしいメカニズム、リチャレンジ、ディチャレンジ、代替の説明/交絡因子を考慮）
  - 当該有害反応の重篤性と重症度及びその転帰
  - 当該有害反応の新規性（新規かつ重篤な有害反応）
  - 薬物相互作用
  - 特定集団での有害反応
- これまでの認識：
  - 製品概要（SmPC）又は患者用リーフレットに既に含まれている情報の範囲；
  - 関連性が PSUR または RMP 中で既に評価されている、又は科学委員会のレベルでの議論がなされている、若しくは規制上の手続きに従っているのか

  原則、まだ知られていない新規のシグナルのみの妥当性確認を行うが、例えば報告頻度、持続時間、従前の報告転帰（致死率など）の重症度又は変化が SmPC にある情報、又は所轄官庁が既に評価された情報と比較して新規情報と示される場合、既に知られたとされていた情報を新規シグナルに上げる可能性がある。
- 同様な有害反応に係る豊富なデータを提供する他の関連情報源の使用可能性：
  - 類似の症例に関する文献所見
  - 試験調査結果又は生物学的メカニズム

➢ より大きなデータセットでのデータベースの選別。

また、シグナルの重要性と臨床意義は、

- 他の使用可能なデータソースの記述分析
- 曝露患者の特徴やその医薬品の使用状況パターンの分析

によって調べることができる。

妥当性確認を行っていないシグナルは、シグナルを確認するのに十分なエビデンスが揃うまで、潜在的なシグナルのモニターを継続するべきである。不十分な症例文書、又は極少数の ICSR において因果関係の疑いがある場合、関連が考えられているすべての症例を確認するために同様な副作用の新規症例、又は既入手症例のフォローアップ報告を適切な間隔で見直しするべきである。

IX.3.2.1 シグナル検出プログラムの信頼性保証

定量的データマイニング手法を用いる価値は、総合的、包括的なシグナル検出プログラム全体の中で評価しなくてはならない。定量的なアプローチを採用する場合、どのようなデータ情報源や統計が用いられたとしても、他の手法や追加データの利用の可否を注意深く評価して決定すべきである。

IX.3.2.2 統計手法及び関連する条件に固有の限界

観察下における事象あるいは事象発現群と対照群における医薬品投与群間に強い相関がある場合は、不均衡分析によって本事象及び事象発現群に関して検討した他のいかなる医薬品についても、誤った負の結果が出ることもある。

例えば、データベースにおける無顆粒球症症例の 60%を医薬品 X が占めるのに対し、症例全体の 10%を占めるに過ぎないような場合には、対照群に医薬品 X を残すことによって、全被験薬の無顆粒球症について、残りのデータベースに対して有意でない不均衡スコアが出る場合がある。

IX.3.2.3 解析の頻度

シグナル検出は、体系付けられた手順で進行し、データマイニング及び他の定量解析は規則的及び定期的に実施しなくてはならない。データマイニングの実施及び他の解析を計画する際は、以下の点を考慮すべきである。単一のシグナル検出プログラムは、様々な実施内容により様々な分析要素を有していると予測される。

- 単位期間あたりに得られる新規有害事象の情報量：急速に増大するデータセットは一般的に、より頻繁な解析を必要とする。
- 有害な反応のタイプ：稀な事象の報告、特に重度で以前には観察されていない事象は、ファーマコビジランスの従事者が報告受領後速やかに認識する必要がある。対照的に、より一般的な事象や既知の有害な反応は事前の計画通りの頻度での統計レベルで良好に解析される。

- 全体としての効果：初期の解析及びデータマイニング遂行は、次段階の検討同様、他のファーマコビジランスのプロセス及びマイルストーンとなる事象、例えば安全性定期報告、主要な安全性試験の完了、リスク管理計画あるいはリスク最小化計画との関連を最適化するよう計画される。

定量的シグナル検出手法の効果及び有効性を評価する上で、多くの課題はシグナル検出手法自身の持つ限界によるものである。考慮すべきキーポイントは以下の通りである。

- 包括的なファーマコビジランスプログラムに付属するものとしてのデータマイニングアルゴリズムの価値は、結局はその機関が可能性と潜在的不利を注意深く評価することに依存する。
- 組織がデータマイニングを導入することは、包括的なファーマコビジランスプログラムにうまく組み込まれるために、必要な組織変更及び資源追加について理解するのと同様に、明確に定義された目的を持っていなくてはならない。
- 定量的シグナル検出手法の評価では、使用する手法だけでなく解析するデータ、事前・事後の知識や決定及びあらゆる他のデータ処理の詳細についても考慮に入れなくてはならない。
- シグナル検出プログラムの検証及び評価基準は、そのプログラムの目的に合わせなくてはならない。すなわち、その基準はプログラムのさらなる運用（例えば、統計手法におけるパラメータの特定に対する修正、つまりデータの総括頻度を変更すること）に影響を及ぼす可能性をもっていなくてはならない。

IX.3.2.4 サンプルの基準

以下のリストは、シグナル検出プログラムの運用上の有効性及び効果、特に定量的データマイニング手法を全体的なシグナル検出プログラムに追加するという価値を評価する際に考慮するサンプル基準を示す。

- 確認されたシグナルの総数
- 「従来のファーマコビジランス手法を通して認められた安全性シグナル数及びその臨床的意義（公衆衛生への影響）」と「データマイニングを通して認められた安全性シグナル数及びその臨床的意義」の比較
- 「規制当局によって検出された安全性シグナル数」と「スポンサーによって検出された安全性シグナル数」の比較
- シグナル認識からリスクの最小化への実行までの時間；これは、臨床的意義あるいはシグナルの公衆衛生への影響（例えば影響のある解析に基づいて）によって層別化すべきである。

IX.3.3 シグナル分析と優先順位づけ

シグナルの優先順位付けは、全てのシグナルを評価するが、いくつかのシグナルは他のシグナルよりも迅速に評価する必要がある。この点において、上市した最初の数年に発生する予測できない

重篤なシグナルは、その評価中の化合物の安全性プロファイルを可能な限り速やかに確立するために、優先して検討すべきである。

全てのシグナルが“リスク”（潜在的あるいは特定された）に相当するわけではなく、どのシグナルが緊急な対応を必要とするかを決定するために、初めにシグナルの優先順位付けをする必要がある。

国民、医療従事者に評価の結果を情報伝達するために、潜在能力の高いメディアやファーマコビジランス関係者が関心のある医薬品や有害事象に関する特定されたシグナルに順位付けをできるだけ早くつけることを推奨する。

また、シグナルの優先順位づけの結果には、シグナルの評価の期限勧告を含めること。シグナル優先順位づけのプロセスの結果を追跡可能なシステムに優先順位づけの根拠を付けて入力すべきである。

IX.3.3.1 最初のシグナルの優先順位付けの考慮すべきポイント

最も基本的なことは、重篤で予測できないシグナルにフォーカスすることである。以下のような決定因子により、インパクトが大きいと考えられるシグナルに対しては、緊急に注目して評価をすることが必要である。

- 新たな有害反応
- 重篤注)
- 医学的重要（たとえば、重症度、不可逆性、疾病率・死亡率の増加につながる、「重篤な用語」）
- 安全監視用語の「薬剤特異的」リストにある（薬剤に関連すると疑われる事象に限定されたリスト）
- 急激な不均衡注)スコアの上昇
- 公衆衛生に重要な影響をあたえる（たとえば、幅広い使用、症例数、著しい適応外使用、患者への直接的な広告）
- データベースフィールドから容易に検索できるデータ要素が、薬剤との関連性を示唆する（たとえば再投与でポジティブ（再発もしくは悪化）、発現までの期間が短い、症例シリーズで文献症例が含まれること）
- 事象の時間的密集

注）WHO-UMC が実施しているトリアージ・アルゴリズム

IX.3.3.2 更なるシグナルの優先順位付けの際に考慮すべきポイント

- 脆弱な集団での報告と観察（たとえば小児、妊婦、高齢者、精神科）
- 上市してから最初の数年間の発生（つまり“より新しい薬剤”注)）
- メディアの関心が高い薬剤

- 一般集団によるリスクの認知
- 複数の国からの報告
- 2 つ以上のデータソースからハザードのエビデンスが示されている
- 政治的な責任（たとえば行政当局の関心事）

注）WHO-UMC が実施しているトリアージ・アルゴリズム

IX.3.3.3 インパクト分析の利用

全てのシグナルが“リスク”（潜在的あるいは特定された）に相当するわけではなく、どのシグナルが緊急な対応を必要とするかを決定するために、初めにシグナルの優先順位付けをする必要がある。リスクの主な決定因子は、エビデンスの強さ、医学的重要性（つまり予防可能性、重篤性、重症度、可逆性、転帰）、公衆衛生に及ぼし得るインパクト（つまり一般集団で発生した場合の意味合い）などがある。

英国 MHRA では、主に検出されたシグナルの対応優先順序づけ（フィルタリング）を目的として、インパクト分析を行っている。通常データベースを用いてシグナル検出を行った場合に、多くのシグナルが検出されることが確認されており、シグナル検出結果を業務で活用することを考えると、何らかの優先順序付け（フィルタリング）を行うことが望ましい。

インパクト分析の目的は、医学的判断を誘導し、主観性を軽減し、リスクに比例したリソースを配分することである。

IX.3.4　シグナルの評価

シグナル評価の目的は、補足データ収集、又は任意の規制措置の必要性を識別するため有効になったシグナルを更に評価することである。シグナル評価は、利用可能な薬理学、非臨床、及び臨床データ、ならびに他の情報源からの情報の評価で構成されている。

この検討のためには、申請資料、文献論文、自発報告書、専門家との相談、及び販売承認取得者が持つ情報を、可能な限り完備していなければならない。

情報が色々な情報源からなる場合、その寄与（情報源が措置勧告の期間内のシグナルの総括的評価を提供する）を評価するためにそれぞれの情報源の強さや限界を考慮するべきである。　また、様々なデータ源からなる情報をまとめるには、国際的に認められた症例定義（例えばワクチンのブライトン共同症例定義）の選択が必要になる。そのような定義がない場合、管理定義を作成すべきである。

シグナルは、より広範なレベル、例えば治療領域、又は器官別大分類、標準 MedDRA クエリー（SMQ）での評価が必要になる場合がある。シグナルの重要性評価のための情報検索は、そのクラスの他製品、複雑な疾患につながるような他の有害反応（例えば、多発性硬化症の初期徴候としての可能性がある視神経炎）、ある有害反応の前駆症状（例えば、QT 延長とトルサード・ド・ポア

ン）、又は重要な有害反応の併発症（例えば、脱水状態と急性腎不全）に広げる必要がある場合がある。

IX.3.5　必要に応じ対応につながる意思決定

シグナル評価の結果、対応につながる意思決定は現時点では措置の不要、又は更なる措置が必要などの勧告となるが、措置勧告は通常、広範囲の情報に基づいてシグナルの評価後に論理的な順序で行われている。措置の必要性は、シグナル管理プロセス通じて考慮する必要がある。

勧告には以下の要求が含まれる。

- 緊急措置、医薬品販売承認の一時停止の可能性も含めて
- 販売承認取得者が提供する追加情報、例えば、すべての適応症と患者グループに対して有効であるかどうかを確認することを目的として
- シグナルの定期的な検討、例えば PSURs
- 追加の観察又はリスクの最小化活動
- 規制手続きをとおした医薬品情報の更新
- 販売承認後の安全性研究

作成担当者

日本製薬工業協会　医薬品評価委員会　平成 25 年度ＰＭＳ部会　タスクフォース１

◎慶徳　一浩（ファイザー株式会社）
□甲斐　靖彦（参天製薬株式会社）
□梅津　恒星（竹本信也/大野慎也）
（中外製薬株式会社）
□原　直子（大鵬薬品工業株式会社）
□堀田　宗丈（ノバルティス ファーマ株式会社：
平成 25 年 9 月まで）
木野　孝一（大日本住友製薬株式会社）
小松　文美（日本たばこ産業株式会社）
水谷　寛人（エーザイ株式会社）
市川　清（アストラゼネカ株式会社）
小畑　清隆（大正製薬株式会社）
小川　公平（グラクソ・スミスクライン株式会社）
宮川　功（武田薬品工業株式会社）
福田　泰彦（大塚製薬株式会社）
福岡　政実（帝人ファーマ株式会社）
小林　恵（ヤンセン ファーマ株式会社）
松本　典丈（小野薬品工業株式会社）
鈴木　誠一郎（杏林製薬株式会社）
河野　仁（Meiji Seika ファルマ株式会社）
三木田　武司（アステラス製薬株式会社）
白石　修一（第一三共株式会社）
栗山　和也（キッセイ薬品工業株式会社）
柳瀬　秀明（塩野義製薬株式会社）
西谷　敏彦（丸石製薬株式会社）

■熊野　伸策（旭化成ファーマ株式会社）

日本製薬工業協会　医薬品評価委員会　平成 26 年度ＰＭＳ部会　タスクフォース１

◎慶徳　一浩（ファイザー株式会社）
□竹本　信也（中外製薬株式会社）
□宮川　功（武田薬品工業株式会社）
□山田　知子（MSD 株式会社）
□白石　修一（第一三共株式会社）
□原　直子（大鵬薬品工業株式会社）
石田　和彦（アステラス製薬株式会社）
市川　清（アストラゼネカ株式会社）
新井　寿久（エーザイ株式会社）
大西　信太郎（大塚製薬株式会社）
栗山　和也（キッセイ薬品工業株式会社）
齋藤　達洋（杏林製薬株式会社）
松坂　圭一郎（協和発酵キリン株式会社）
小川　公平（グラクソ・スミスクライン株式会社）
甲斐　靖彦（参天製薬株式会社）
柳瀬　秀明（塩野義製薬株式会社）
馬場　正樹（千寿製薬株式会社）
小畑　清隆（大正製薬株式会社）
木野　孝一（大日本住友製薬株式会社）
為近　一郎（田辺三菱製薬株式会社）
鈴木　寛幸（トーアエイヨー株式会社）
及川　寿浩（鳥居薬品株式会社）
柏木　有紀（日本化薬株式会社）
金子 暢巌（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）
小松　文美（日本たばこ産業株式会社）
簾江 憲司（ブリストル・マイヤーズ株式会社）
西谷　敏彦（丸石製薬株式会社）
河野　仁（Meiji Seika ファルマ株式会社）
末永　佳代（株式会社ヤクルト本社）
小林　恵（ヤンセン ファーマ株式会社）

■熊野　伸策（旭化成ファーマ株式会社）

日本製薬工業協会　医薬品評価委員会　平成 25 年度臨床評価部会　継続課題対応チーム４

◎高木　尚志（武田薬品工業株式会社）
　乾　正樹（アステラス製薬株式会社）
　小倉　敏弘（株式会社ヤクルト本社）
　田村　令子（アストラゼネカ株式会社）
　室井　宏美（中外製薬株式会社）

■大島　裕之（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）

日本製薬工業協会　医薬品評価委員会　平成 26 年度臨床評価部会　継続課題対応チーム４

◎高木　尚志（武田薬品工業株式会社）
　乾　正樹（アステラス製薬株式会社）
　小倉　敏弘（株式会社ヤクルト本社）
　田村　令子（アストラゼネカ株式会社）
　室井　宏美（中外製薬株式会社）

■大島　裕之（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）

◎リーダー　□拡大幹事　■担当副部会長

本手引きの内容を無断で複写・転載
することを禁じます。

医薬品リスク管理計画（RMP）策定の手引き
−暫定版（平成 26 年 8 月改訂版）−

平成 26 年 8 月発行

編集　医薬品評価委員会　ＰＭＳ部会　タスクフォース１
臨床評価部会　継続課題対応チーム４

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-4-1（トリイ日本橋ビル）

TEL：03-3241-0326　FAX：03-3242-1767